Aus dem Physiologischen Institut I der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. R. Jacob
Lehrstuhl I: Professor Dr. med. E. Betz

BESTIMMUNG DER REGIONALEN DURCHBLUTUNG MIT DER WÄRMECLEARANCEMETHODE

EINE THEORETISCHE ANALYSE MIT ENTWICKLUNG UND ANWENDUNG EINER THERMISCHEN METHODE ZUR MESSUNG DER REGIONALEN DURCHBLUTUNG UND WÄRMEBILDUNG AM HUNDEMYOKARD

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Dipl.-Phys. Gerhard Kölbel
aus Bad Kreuznach

1983

UNIV.
LONDON
COLL.

Aus dem Physiologischen Institut I der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. R. Jacob
Lehrstuhl I: Professor Dr. med. E. Betz

BESTIMMUNG DER REGIONALEN DURCHBLUTUNG MIT DER WÄRMECLEARANCEMETHODE

EINE THEORETISCHE ANALYSE MIT ENTWICKLUNG UND ANWENDUNG EINER THERMISCHEN METHODE ZUR MESSUNG DER REGIONALEN DURCHBLUTUNG UND WÄRMEBILDUNG AM HUNDEMYOKARD

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Dipl.-Phys. Gerhard Kölbel
aus Bad Kreuznach

1983

Dekan:	Professor Dr. med. G. Fichtner
1. Berichterstatter:	Professor Dr. med. E. Betz
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. rer. nat. Dr. med. W. Müller-Schauenburg

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

In jeder Philosophie gibt es einen Punkt, wo die "Überzeugung" des Philosophen auf die Bühne tritt: oder, um es in der Sprache eines alten Mysteriums zu sagen,

adventavit asinus
pulcher et fortissimus.

Friedrich Nietzsche

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0104

Inhaltsverzeichnis

	Verzeichnis der Symbole und Abkürzungen	2
1.	Einleitung und Problemstellung	5
2.	Globaler und regionaler spezifischer Blutfluß, Durchblutung und Wärmeclearance - Begriffsdefinitionen	8
2.1	Generalisierung des Begriffes "Durchblutung" für zeitabhängige Zustände	19
3.	Differentialgleichungen des Wärmetransports in biologischen Geweben	22
3.1	Die "Bio-Heat Transfer Equation" (BHTE) und Alternativen - Diskussion der Methodentheorien	25
4.	Durchblutung und Wärmebildung des Hundemyokards: Bestimmung durch Messung des endogenen Temperaturprofils im stationären Zustand	29
4.1	Methode	30
4.1.1	Auswertungsverfahren	34
4.2	Ergebnisse der Experimente	40
4.3	Diskussion der experimentell angewandten Wärmeclearancemethode	47
5.	Zusammenfassung	50
	Literaturverzeichnis	53

Verzeichnis der Symbole und Abkürzungen

A	Konstante (s. Gl. 4-5) [^{o}C]
B	Konstante (s. Gl. 4-5) [cm^{-1}]
BF	globaler spezifischer Blutfluß [$ml_B/(ml_G \cdot min)$]
BHTE	Abkürzung für "Bio-Heat Transfer Equation"
BP	arterieller Mitteldruck [kPa]
$\overline{C}$	mittlere Wärmedichte in einem bestimmten Gebiet D $\overline{C} = \int_D d^3r\, C(\vec{r})$ [J/ml]
C_1, C_2	Konstanten (s. Gl. 4-4) [$cm \cdot {}^{o}C$]
C_A	Wärmedichte des arteriellen Blutes [J/ml] bzw. [mJ/ml]
c_B	spezifische Wärme des Blutes [$J/(g \cdot {}^{o}C)$]
c_G	spezifische Wärme des Gewebes (einschließlich des enthaltenen Blutes) [$J/(g \cdot {}^{o}C)$]
C_{in}	Wärmedichte des Blutes beim Einlaß in ein bestimmtes Gebiet D [J/ml]
C_{out}	Wärmedichte des Blutes beim Auslaß aus einem bestimmten Gebiet D [J/ml]
$\overline{C}(\vec{r})$	regional in $D_{\vec{r}}$ gemittelte ("verschmierte") Wärmedichte in Abhängigkeit vom Ortsvektor $\vec{r}$ [J/ml]
$\overline{C}(\vec{r},t)$	wie $\overline{C}(\vec{r})$, zusätzlich von der Zeit t abhängig (s. Gl. 3-1) [J/ml]
$C(\vec{r}',t)$	Wärmedichte am Punkt $\vec{r}'$ zur Zeit t [J/ml]
C_V	Wärmedichte des venösen Blutes [J/ml]
D	Gebiet mit Volumen V
$D_{\vec{r}}$	starr mit dem Ortsvektor $\vec{r}$ verbundenes Gebiet mit Volumen V
∂D	Oberfläche des Gebietes D [cm^2]
$\partial D_{\vec{r}}$	Oberfläche des Gebietes $D_{\vec{r}}$ [cm^2]
$d\vec{a}$	infinitesimales Oberflächenelement [cm^2]
d^3r, d^3r'	infinitesimale Volumenelemente bei Integration bzgl. der Ortsvektoren $\vec{r}$ bzw. $\vec{r}'$ [ml]
E	Extraktion der Wärme des Blutes bei Passage eines Gebietes (s. Gl. 2-5) [1]
F	Blutfluß [ml_B/min] bzw. [ml_B/sec]
$H_o(\vec{r}',t)$	Wärmeproduktionsdichte am Punkt $\vec{r}'$ zur Zeit t [W/ml]
$H(\vec{r},t)$	mittlere Wärmeproduktionsdichte im Gebiet $D_{\vec{r}}$, abh. von t [W/ml]
$H(\vec{r})$	wie $H(\vec{r},t)$, aber unabhängig von der Zeit t
H	wie $H(\vec{r},t)$, aber unabhängig von $\vec{r}$ und t
HR	Herzfrequenz [Schläge/min]
i	natürliche Zahl zum nummerieren der Stützpunkte (s. Gl. 4-7)

K	Wärmeleitzahl $K = \varrho_G c_G \kappa$ [J/(cm·sec·°C)]
n	Zahl der Meßstellen (Abb. 4-3)
N	Zahl der Temperaturmeßpunkte (einschl. Endo- und Epikardtemp.)
r	Radialkoordinate bei Darstellung des Ortsvektors r in Polarkoordinaten [cm]
r_i	Stützpunkt des transmuralen Temperaturprofils (s. Abb. 4-2) [cm]
R	Wärmeresiduum (auswaschbare Wärmemenge) in einem bestimmten Gebiet (s. Gl. 2-10) [J]
$\vec{r}$	Ortsvektor (x, y, z) [cm]
$\vec{r}'$	Ortsvektor ("dummy"-Variable) (x', y', z') [cm]
RBF	regionaler spezifischer Blutfluß durch ein bestimmtes Gebiet D (s. Gl. 2-3) [$ml_B/(ml_G \cdot min)$]
RP	regionale Durchblutung in einem bestimmten Gebiet D (s. Gl. 2-10) [$ml_B/(ml_G \cdot min)$]
RP($\vec{r}$)	regionale Durchblutung in einem bestimmten Gebiet $D_{\vec{r}}$ in Abhängigkeit vom Ort $\vec{r}$ (s. Gl. 3-9 ff.) [$ml_B/(ml_G \cdot min)$]
R(t)	Wärmeresiduum in Abhängigkeit von der Zeit t (s. Gl. 2-14) [J]
t	Zeit [sec] bzw. [min]
TI	"Time Integration" (s. Gl. 2-15)
u	Temperaturdifferenz zwischen Gewebe und arteriellem Blut (s. Gl. 4-1) [°C]
$u(A,B,C_1,C_2,r_i)$:	theoretische Temperaturdifferenz zwischen Gewebe und arteriellem Blut am Punkt r_i bei explizit angegebener Abhängigkeit von den Größen A, B, C_1 und C_2 (s. Gl. 4-4) [°C]
$u_{exp}(r_i)$:	gemessene Temperaturdifferenz zwischen Gewebe am Stützpunkt r_i und Aorta [°C]
u(r)	Temperaturdifferenz zwischen Gewebe und arteriellem Blut in Abhängigkeit vom Radius r [°C]
V	Volumen des Gebietes D bzw. $D_{\vec{r}}$ [ml]
V_f	intravaskulärer ("flüssiger") Volumenanteil von V[ml]
V_s	extravaskulärer ("solider") Volumenanteil von V [ml]
$\vec{v}(\vec{r})$	Geschwindigkeitsvektor in Abhängigkeit vom Ortsvektor [cm/sec]
W	konvektiver Wärmeabstrom ("flux") [J/min]
W(t)	konvektiver Wärmeabstrom in Abhängigkeit von der Zeit (Gl. 2-14) [J/min]
$\vec{\nabla}$	Nabla-Operator $(\partial/\partial x, \partial/\partial y, \partial/\partial z)$ [cm^{-1}]
Δ	Laplace-Operator $\partial^2/\partial x^2 + \partial^2/\partial y^2 + \partial^2/\partial z^2$ [cm^{-2}]
Δ_r	wie Δ, zur besseren Unterscheidung von $\Delta_{r'}$
$\Delta r'$	Laplace-Operator bezüglich der "dummy"-Variablen r' [cm^{-2}]
ΔT	Temperaturdifferenz zwischen Gewebe und arteriellem Blut (Aorta) (s. Abb. 4-4 und 4-5) [°C]

UNIV. LIBRARY

Δu_i Fehler der Temperaturdifferenz zwischen Gewebe und arteriellem Blut am Stützpunkt r_i [°C]

$\Delta\%$ Änderung einer Größe in Prozent des Ausgangswertes (Abb. 4-3)

κ Diffusionskonstante der Wärme (= Temperaturleitzahl) [cm^2/sec]

λ Verteilungskoeffizient zwischen gleichen Volumina von Gewebe und Blut (s. Gl. 2-7) [1]

ϱ_B Dichte des Blutes [g/ml]

ϱ_G Dichte des Gewebes [g/ml]

τ Integrationszeit [sec]

Φ Durchblutungsgröße der BHTE [$ml_B/(ml_G \cdot min)$]

$\Phi(\vec{r})$ Durchblutungsgröße der BHTE in Abhängigkeit vom Ort (s. Gl. 3-14) [$ml_B/(ml_G \cdot min)$]

$\Phi_o(\vec{r},t)$: Durchblutungsgröße (s. Gl. 3-13) [$ml_B/(ml_G \cdot min)$]

$\Phi_o(t)$ Durchblutungsgröße (s. Gl. 2-14) [$ml_B/(ml_G \cdot min)$]

$\chi^2(A,B,C_1,C_2)$: Mit den Fehlern gewichtete Summe der Abweichungsquadrate zwischen theoretischem und experimentellem Temperaturprofil in Abhängigkeit von den Konstanten ("Fitparametern"), s. Gl. 4-7 [1]

1. Einleitung und Problemstellung

Beim Studium der Durchblutungssituation des Gewebes ist es üblich, den Blutfluß * zum Volumen (oder Gewicht) des entsprechenden Gewebestückes in Beziehung zu setzen. Man gelangt auf diese Weise zu der physiologisch bedeutsamen Größe des spezifischen Blutflusses, d.h., dem Blutfluß pro Volumen.

Diese Größe ist wohldefiniert und meßbar, wenn man sie für ein Organ als ganzes betrachtet (als globalen spezifischen Blutfluß). Jedoch bedarf speziell die regionale Durchblutungsgröße innerhalb eines Organs im Hinblick auf Mangelversorgung und Infarktentstehung in kleinen Gewebsbereichen und deren pharmakologischer Beeinflussung einer genauen Definition und Quantifizierung.

Für die Messung der regionalen Durchblutung gibt es mehrere Methoden, z.B. die im Folgenden beschriebene Wärmeclearancemethode, aber auch die intravitale Mikroskopie (z.B. STEINHAUSEN et al., 1978), die Methode der Mikrosphären (z.B. SCHAPER, 1979) und Gas-Auswaschmethoden, z.B. mit Wasserstoff (WODICK, 1976) oder XENON (LASSEN et al., 1963).

Der Indikator Wärme wurde zuerst von GIBBS (1933) in einem qualitativen Durchblutungsmeßverfahren benutzt. Ähnliche Untersuchungen mit indirekten Durchblutungsmessungen durch Bestimmung der effektiven Wärmetransportzahl wurden später von GRAYSON (1952), HENSEL (1953/54), BETZ et al. (1966) und anderen durchgeführt. Durch simultane Ausführung von Gas-Clearancemessungen ist dieses Verfahren prinzipiell eichbar (vgl. BETZ et al. 1966).

---

* Im Folgenden wird der Blutstrom als Blutfluß bezeichnet und entsprechend dem angloamerikanischen Schrifttum als BF = blood flow abgekürzt.

Ein quantitativer Zusammenhang zwischen Durchblutung und Gewebetemperatur ist am Beispiel des menschlichen Unterarms zuerst von PENNES (1948) diskutiert worden. Die in dieser Arbeit eingeführte vereinfachte Gleichung des Wärmetransports in durchbluteten Geweben wird inzwischen allgemein "Bio-Heat Transfer Equation" genannt (Abkürzung hier: BHTE). Sie hat seitdem vor allem in Arbeiten von PERL (1962, 1963), PERL und HIRSCH (1966), PERL und CHINARD (1968), MÜLLER-SCHAUENBURG (1972), MÜLLER-SCHAUENBURG et al. (1975), MÜLLER-SCHAUENBURG und BENZING (1977), BENZING et al. (1976), BENZING (1981), HERNANDEZ et al. (1979), SHITZER et al. (1979), BOWMAN (1980) und APFEL (1980) Anwendung gefunden.

Bei Benutzung der BHTE-Konzeption in diesen Arbeiten wird versucht, aufgrund von Temperaturmessungen die Durchblutung im Verhältnis zum Volumen des untersuchten kleinen Gewebsbereiches, d.h., den regionalen spezifischen Blutfluß (RBF) zu ermitteln.

Der Begriff des regionalen spezifischen Blutflusses wurde von WODICK (1976) in seiner Arbeit über die Wasserstoffclearance kritisiert. Dieser Autor bevorzugte es, statt RBF als quantitatives Durchblutungsmaß den Blutfluß pro Fläche zu verwenden. KLINGER (1980), WULFF (1980), GRAY (1980) und CHEN und HOLMES (1980) stellten aus verschiedenen anderen Gründen das BHTE-Konzept infrage.

Neuerdings haben sich Bereiche in der Medizin entwickelt, für welche die Kenntnis von biothermischen Prozessen wichtig ist, z.B.: die Strahlungssicherheit bei Mikrowellen- und Ultraschallbehandlungen und die Hyperthermie in der Tumorbehandlung (vgl. CHEN und HOLMES (1980) und die dort zitierte Literatur). Hier gilt das Interesse vor allem einer detaillierten Kenntnis der Gewebetemperaturen. Ferner wurde es möglich, durch Temperaturmessung im Gewebe die metabolische Wärmebildung kleiner Myokardbereiche zu messen (BENZING, 1981).

Auch diese neuen Forschungsgebiete sind von einer exakten Lösung des theoretischen Problems abhängig und machen es erforderlich, den Einfluß der Durchblutung auf die Temperatur quantitativ zu erfassen.

Ich möchte in dieser Arbeit zunächst die theoretische Diskussion von WODICK (1976) aufgreifen und den regionalen spezifischen Blutfluß RBF analytisch definieren. RBF stellt sich dabei in der Tat als problematischer Begriff heraus. Jedoch der "nutritive" Anteil von RBF, der in dieser Arbeit regionale Durchblutung ("regional perfusion", RP) genannt wird, weist nicht die theoretischen Mängel von RBF auf und wird deshalb als das eigentliche regionale Äquivalent des globalen spezifischen Blutflusses betrachtet.

Mit diesen neuen Begriffen soll eine konstruktive Kritik der vorhandenen Methoden der Durchblutungsmessung mit der Wärmeclearancemethode erfolgen. Besonderer Wert wird dabei auf die Handhabung der Wärmebilanzgleichung gelegt. Es ergeben sich eingeschränkte Anwendungen bzw. Alternativen zum BHTE-Konzept, die auch den Spielraum möglicher experimenteller Anwendungen einengen. In diesem Zusammenhang werden die erwähnten Arbeiten diskutiert, die ebenfalls einen kritischen Standpunkt gegenüber der BHTE einnehmen.

Schließlich wird als Anwendung ein Verfahren zur Messung der regionalen Durchblutung (RP) und der regionalen Wärmebildung am Hundemyokard ausgearbeitet, das auf einer Auswertung der räumlichen Verteilung der endogen gebildeten Wärme des Herzmuskels beruht. Über die Ergebnisse orientierender Messungen und über den Vergleich mit Clearancemessungen artifiziell freigesetzter Wärme (nach dem Verfahren von BENZING, 1981) wird berichtet.

2. Globaler und regionaler spezifischer Blutfluß, Durchblutung und Wärmeclearance - Begriffsdefinitionen

Wenn F den gesamten Blutfluß pro Zeiteinheit und V das Volumen eines Organs bezeichnet, dann ist der globale spezifische Blutfluß BF gegeben durch den Quotienten

$$BF = F/V. \qquad 2\text{-}1$$

Diese Größe hat die Dimension von Blutvolumen / (Gewebevolumen · Zeit).

BF soll jetzt mathematisch in einer Weise umgeschrieben werden, die sich auch für eine Anwendung auf regionale Organteile eignet:

Mathematisch gesehen ist das Organ ein "Gebiet" D, durch dessen Oberfläche ∂D die Organgefäße mit der (ortsabhängigen) Geschwindigkeit $\vec{v}(\vec{r})$ Blut führen (s. Abb. 2-1). Der differentielle Fluß ist gegeben durch das Produkt des differentiellen Oberflächenelements $d\vec{a}$ mit der lokalen Geschwindigkeit: $d\vec{a}\cdot\vec{v}(\vec{r})$. Diese Größe ist definitionsgemäß positiv für ausströmendes und negativ für einströmendes Blut.
Das Oberflächenintegral $\int_{\partial D} d\vec{a}\cdot\vec{v}(\vec{r})$, das heißt, die Summe über alle Ein- und Ausflüsse ist (wegen der Inkompressibilität) gleich Null.
Integriert man aber über den Betrag des differentiellen Flusses, so erhält man gerade das doppelte des Durchflusses, da der Einstrom zum Ausstrom positiv addiert wird: $\int_{\partial D} |d\vec{a}\cdot\vec{v}(\vec{r})| = 2F.$
Nimmt man hiervon die Hälfte und dividiert durch das Volumen V, so erhält man einen mathematisch eleganteren Ausdruck als 2-1 für den globalen spezifischen Blutfluß:

$$BF = \frac{1}{2V}\int_{\partial D} |d\vec{a}\cdot\vec{v}(\vec{r})|. \qquad 2\text{-}2$$

Diese Definition ist unmittelbar auch für kleine Gebiete innerhalb

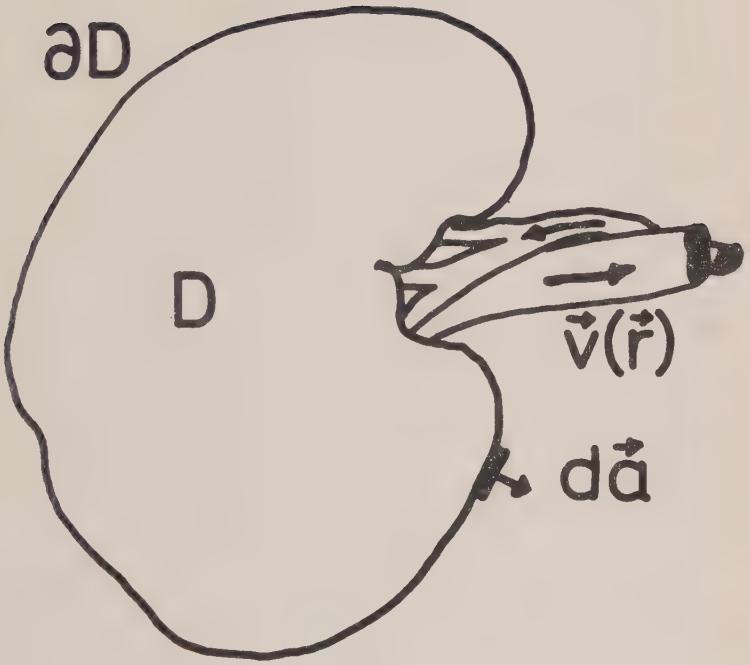

Abb. 2-1: Zweidimensionale schematische Darstellung eines Organs zur Definition des globalen spezifischen Blutflusses.

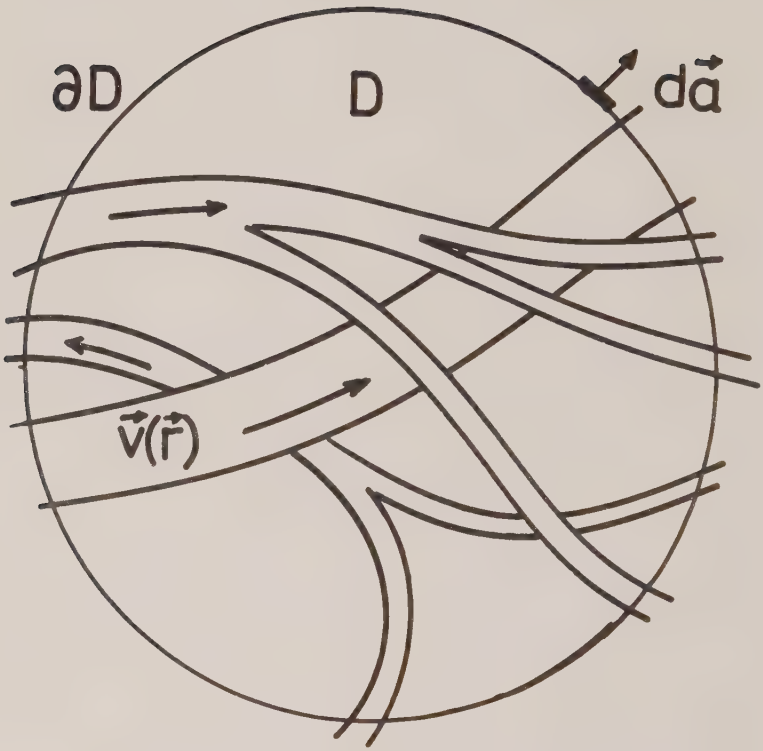

Abb. 2-2: Zweidimensionale schematische Darstellung einer Organregion (Gebiet D) zur Definition des regionalen spezifischen Blutflusses.

eines Organs mit komplizierter Gefäßarchitektur anwendbar (s. Abb. 2-2). Es ergibt sich der regionale Blutfluß RBF:

$$RBF = \frac{1}{2V} \int_{\partial D} |d\vec{\alpha} \cdot \vec{v}(\vec{r})| \,. \qquad 2\text{-}3$$

In dieser Definition werden ungeachtet des blutführenden Gefäßtyps alle Blutflüsse aufaddiert, die das betrachtete Gebiet durchqueren. Dies ist gerade das Problematische dieser Begriffsbildung. Es läßt sich nämlich leicht eine Fülle von paradoxen Situationen konstruieren, in denen der Begriff nicht das leistet, was bezweckt wird: Zum Beispiel wird Blut, das das Beobachtungsvolumen D verläßt und zufällig wieder eintritt, doppelt gezählt. Blutstrom, der D nur marginal durchquert, wird trotzdem in vollem Umfang zu RBF hinzugerechnet (vgl. dazu WODICK, 1976).

Begriffliche Verbesserungen sind in verschiedener Weise möglich: Man kann die regionale Durchblutung (Perfusion), RP, als spezifischen Blutfluß durch Gefäße nur eines bestimmten Typs definieren, wie das ja auch bei der Definition des globalen spezifischen Blutflusses BF geschieht (s. Abb. 2-1). Bei diesem Vorgehen ist evident, daß man mit der Größe RP das lokale Äquivalent von BF erhält. Ein entsprechendes experimentelles Verfahren ist z.B. die Mikroembolisation mit Mikrosphären definierter Größe (z.B. in SCHAPER, 1979).

Jedoch für die konvektive Clearance materialisierter Indikatoren und insbesondere von Wärme spielen mehrere Gefäßtypen eine Rolle (vgl. CHEN und HOLMES, 1980). Wegen der Ubiquität verschiedener Gefäßtypen müssen also immer alle relevanten Gefäßkategorien mit eingerechnet werden. Entscheidend ist, jedes Gefäß seiner Bedeutung entsprechend zu gewichten. Experimentell ist dies automatisch der Fall, theoretisch muß es erst "gemacht" werden.

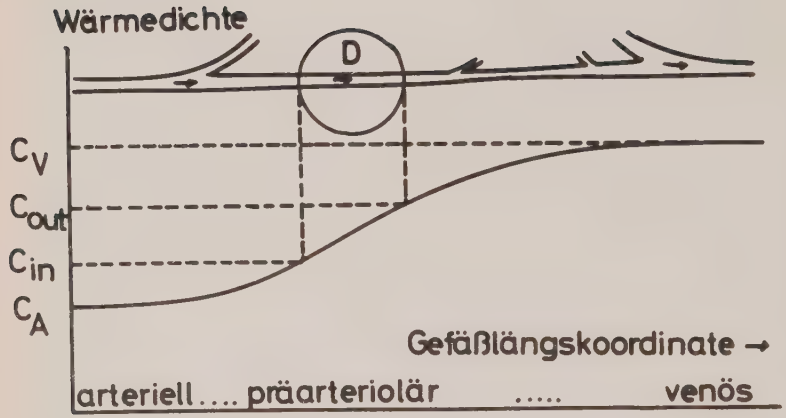

Abb. 2-3: Das idealisierte Verhalten der intravaskulären Wärmedichte bei Annahme von monotoner thermischer Äquilibration zwischen Gewebe und Blut.

Hierzu stelle man sich den stationären Zustand eines Gewebes vor, dessen metabolisch gebildete Wärme vom Blutstrom abtransportiert wird. Die Konvektion des Blutstroms bewirkt also eine Kühlung ("Clearance") des Gewebes. Diese Clearance kommt dadurch zustande, daß sich die Temperatur des Blutes durch Wärmeaufnahme der des umgebenden Gewebes angleicht. Es wird hier angenommen, daß diese Äquilibration monoton ist, d.h., daß sich die Bluttemperatur während der Gewebspassage gleichförmig der venösen Temperatur nähert.

Wie CHEN und HOLMES (1980) festgestellt haben, ist diese Äquilibrierung bereits in den präkapillären Gefäßen nahezu vollständig. Im weiteren Gefäßverlauf bewirkt der Blutstrom keine Clearance mehr, wenn die Temperatur des umgebenden Gewebes nicht mehr schwankt.

Dieses idealisierte Verhalten ist in Abb. 2-3 skizziert. Die arterielle Wärmedichte sei C_A und die venöse C_V. Die relative Bedeutung eines Gefäßes für das betrachtete Gebiet D kann durch Bildung der Differenz der Wärmedichte beim Austritt (C_{out}) zu der beim Eintritt (C_{in}) im Verhältnis zu $C_V - C_A$ erfasst werden. Dieser Quotient

$$E = \frac{C_{out} - C_{in}}{C_V - C_A} \qquad 2\text{-}5$$

wird in Anlehnung an ähnliche Ausdrücke bei LASSEN und PERL (1979) als Extraktion (der Wärme innerhalb von D) bezeichnet. E entspricht dem virtuellen Prozentsatz des Blutflusses, dessen Temperatur in D von der arteriellen Temperatur auf die venöse übergeht. Dieser schwankt bei monotoner Äquilibration zwischen Null und 100%.

Die Wärmedichte C_V am venösen Ausgang kann in folgender Weise aus der mittleren Wärmedichte $\bar{C}$ in D berechnet werden (vgl. die Diskussion der "venous exit condition" bei PERL, 1963 und CHEN und HOLMES, 1980):

$$C_V = \bar{C} / \lambda \, . \qquad 2\text{-}6$$

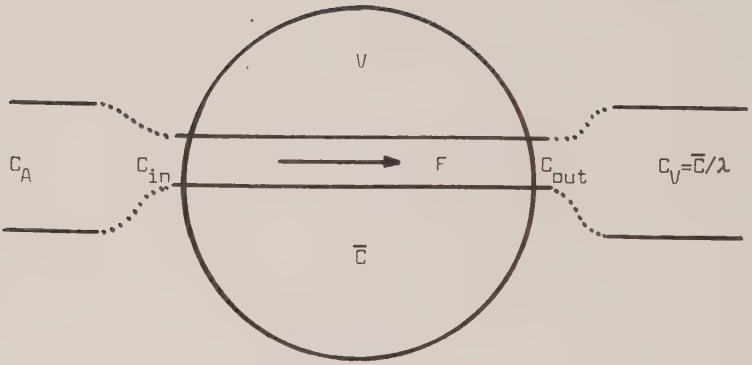

Abb. 2-4: Zur Definition der regionalen Durchblutung für ein System mit einfachem Einlaß und einfachem Auslaß.

Dabei ist λ der Verteilungskoeffizient der Wärme zwischen gleichen Volumina von Gewebe und Blut:

$$\lambda = \frac{\rho_G c_G}{\rho_B c_B} \quad . \qquad 2\text{-}7$$

Also kann man die Extraktion schreiben als

$$E = \frac{C_{out} - C_{in}}{\bar{C}/\lambda - C_A} \quad . \qquad 2\text{-}8$$

Die regionale Durchblutung wird nun definiert als das Produkt von Extraktion und spezifischem Blutfluß F/V (s. Abb. 2-4):

$$RP = E \cdot F/V = \frac{(C_{out} - C_{in}) \cdot F}{(\bar{C}/\lambda - C_A) \cdot V} \qquad 2\text{-}9$$

Im Zähler steht die Konvektionsgröße (Wärmeabstrom), im Nenner die in D enthaltene, "auswaschbare" Wärmemenge, das "Residuum" $R=(\bar{C}/\lambda - C_A)V$. RP hat die Dimension eines Blutstromes pro Volumen (wie RBF).

Diese Definition der Durchblutung entspricht den in der Kinetik radioaktiver Tracer üblichen Ausdrücken (perfusion = flux / residue, vgl. LASSEN und PERL, 1979). RP gleicht dem virtuellen Teil des spezifischen Blutflusses, dessen Temperatur in D von der arteriellen auf die Gewebetemperatur übergeht. Dieser ist wiederum gleich dem λ-fachen virtuellen Teil des Gewebevolumens D, dessen Temperatur in der Zeiteinheit durch den Blutstrom von der Gewebetemperatur auf die arterielle Temperatur übergeht (von Gewebswärme "gereinigt" wird). Hier sieht man, daß RP auch als eine Wärmeclearance des Gewebes verstanden werden kann:

Durchblutung RP = λ·spezifische konvektive Wärmeclearance des Gewebes.

Zur Generalisierung des Durchblutungsbegriffes für eine beliebige regionale Gefäßsituation (s. z.B. Abb. 2-2) ist es erforderlich, RP in einer Integralform auszudrücken. Bezeichne $C(\vec{r})$ die Wärmedichte am Punkt $\vec{r}$.

Dann ist $d\vec{a}\cdot\vec{v}(\vec{r})C(\vec{r})$ der differentielle Wärmeabtrom über die Oberfläche von D. Die Konvektionsgröße (gesamter Wärmeabstrom) erhält man durch Integration hierüber: $W = \int_{\partial D} d\vec{a}\cdot\vec{v}(\vec{r})C(\vec{r})$. Der allgemeingültige Ausdruck für die Durchblutung lautet also:

$$RP = \frac{\text{Wärmeabstrom}}{\text{Residuum}} = \frac{W}{R} = \frac{\int_{\partial D} d\vec{a}\cdot\vec{v}(\vec{r})C(\vec{r})}{(\bar{C}/\lambda - C_A)\cdot V} \quad . \qquad 2\text{-}10$$

In diesem Ausdruck wird jedem Strömungsfaden mit der Differenz $C_{out}-C_{in}$ seine entsprechende Extraktion zugeordnet und so von dem gesamten Blutstrom, der D durchquert, der regional äquilibrierende Teil errechnet.

Probleme bei der Verwendung des Begriffes RP ergeben sich jedoch dadurch, daß die Gefäßstrecke, die zum Wärmeaustausch befähigt ist, wesentlich größer ist, als die zur einfachen Äquilibration benötigte. Deshalb macht erst eine Reihe von weiteren Modellannahmen über den Wärmeaustausch des Blutes mit dem Gewebe eine Anwendung von RP sinnvoll (vgl. KÖLBEL 1982): Außer der schon genannten Bedingung der monotonen Äquilibration und der "venous exit condition" (Gl. 2-6) muß eine homogene Verteilung und Durchströmung der äquilibrierenden Gefäße angenommen und weiterhin ein "ausreichend großes" (s.u.) Gebiet D betrachtet werden. Zusammengenommen bewirken diese Bedingungen eine Proportionalität zwischen Wärmeabstrom und Wärmeresiduum in der Weise, daß bei Änderung einer der beiden Größen ihr Verhältnis, nämlich die Durchblutung RP, konstant bleibt.

An eine näherungsweise Erfüllung dieser Forderung kann z.B. bei parenchymatösen Geweben mit geringen makroskopischen Temperaturgradienten (metabolische oder allenfalls systemische Erwärmung) gedacht werden. RP ist dann auch unabhängig davon, ob es sich um eine Einwasch- oder eine Auswaschclearance handelt, da Wärmeabstrom und Wärmeresiduum im stationären Zustand stets dasselbe Vorzeichen haben.

Fraglich ist der Nutzen des Durchblutungsbegriffes in Gegenwart makroskopischer Temperaturgradienten und "peaks", wie sie besonders bei lokaler artifizieller Wärmefreisetzung entstehen. Blutstrom in Kapillaren oder Venolen, der die Phase der ersten Äquilibrierung schon durchgemacht hat, aber anschließend ein Gebiet erhöhter Temperatur durchquert, kann erneut eine Clearance bewirken, d.h., insgesamt in verschiedenen Gebieten kumulativ eine größere Extraktion als 1 erreichen. Da diese Gefäße überall vorhanden sind, wird diese Art von Überschätzung der "nutritiven" Durchblutung durch RP in jedem Fall einer relativen Temperaturerhebung stattfinden. Bei Temperaturminima entsteht analog ein negativer Beitrag zur Clearance ($E < 0$), der insgesamt zu einer Unterschätzung des Blutflusses führt. Bei makroskopischen Temperaturgradienten muß also über Temperaturmaxima und -minima gemittelt werden, um den daher kommenden Fehler zu verringern. Es ergibt sich aber insgesamt die Forderung, mit möglichst geringen räumlichen Temperaturgradienten zu experimentieren.

Die "Mikro-Temperaturgradienten", die durch heterogene Kapillarverteilungen aufgebaut werden, rechtfertigen ebenfalls Zweifel an dem einfachen Modell der monotonen Äquilibration von Abb. 2-3. In der Literatur wird versucht, diesem Phänomen durch ad-hoc Modifikation der Wärmeleitfähigkeit in durchblutetem Gewebe im Sinne von "Scheindiffusion" (WODICK, 1976) Rechnung zu tragen. CHEN und HOLMES (1980) kommen aufgrund eindimensionaler Gefäßmodelle zu ähnlichen Ergebnissen. Eine mathematisch befriedigende Kombination mit der Clearance-Methode wurde jedoch noch nicht entwickelt. Neue Ansätze dazu finden sich bei KLINGER (1982).

PERL (1963) hat angenommen, daß die thermische "Körnigkeit" des Gewebes, welche durch die periodisch vorhandenen wärmeabtranspor-

tierenden Gefäße entsteht, von der Größenordnung 0.1 µl sei. Jedoch nach der Arbeit von CHEN und HOLMES (1980) sind die Gefäße, die die Wärmeclearance im wesentlichen bewirken, 0.9 cm lang. Deshalb ist bei Erfassung von Volumina, die kleiner als etwa 1 ml sind, auch in homogen durchblutetem Gewebe mit Schwankungen der Wärmeclearance in Abhängigkeit vom zufällig gewählten Gewebestück zu rechnen.

2.1 Generalisierung des Begriffes "Durchblutung" für zeitabhängige Zustände

Die bisher angestellten Überlegungen beziehen sich auf einen zeitlich stabilen Zustand. Dieser ist in manchen Fällen durch das sich selbst überlassene System gegeben oder kann durch eine temperierte Infusion erzeugt werden. Es ist jedoch von theoretischem und experimentellen Interesse, mathematische Ausdrücke für die Durchblutung zu finden, die auch bei einer zeitlichen Veränderung anwendbar sind, die z.B. durch einen arteriellen Wärmebolus oder das Einschalten einer Gewebeheizung entsteht.

Im Folgenden wird weiterhin Stationarität der systemischen Parameter des Gewebes angenommen. Das heißt z.B., daß die pulsatorischen Flußänderungen des Blutes vernachlässigt werden. Außerdem wird Linearität von Stimulus (z.B. ein arterieller Wärmebolus) und Reaktion (z.B. der korrespondierende Bolus des Wärmeresiduums) vorausgesetzt (vgl. LASSEN und PERL, 1979). Diese ist immer dann gewährleistet, wenn die erzeugten Temperaturänderungen so gering sind, daß sie das Gewebe nicht beeinflussen.

Zur Abkürzung bezeichne

$$W = \int_{\partial D} d\vec{a}\cdot\vec{v}(\vec{r})C(\vec{r}) \qquad 2\text{-}11$$

den Wärmeabstrom und

$$R = (\bar{C}/\lambda - C_A)V \qquad 2\text{-}12$$

das Residuum, d.h., die auswaschbare Wärmemenge. Dann ist nach Gl. 2-10 die Durchblutung im stationären Fall:

$$RP\ (\text{stationär}) = \frac{W}{R}\ . \qquad 2\text{-}13$$

Das Problem ist nun, RP für den Fall zu verallgemeinern, daß sich die Temperaturen (bzw. die Wärmedichten) mit der Zeit ändern.

Wenn die Temperaturen von der Zeit t abhängen, dann sind auch W(t) und R(t) zeitabhängige Funktionen. Ihr Quotient

$$\Phi_o(t) = \frac{W(t)}{R(t)} \qquad 2\text{-}14$$

ist i.a. nicht gleich RP, da zwischen einer Änderung von R(t) und einer entsprechenden Änderung der Konvektion W(t) eine Zeitverschiebung besteht. Diese hängt von der Gebietsgröße und von der Strömungsgeschwindigkeit ab. Beispielsweise bewirkt der Wärmepuls einer Heizung innerhalb von D eine instantane Erhöhung von $\bar{C}$ und damit von R. Es vergeht aber eine gewisse Zeit, bis sich die Wärmekonvektion an der Oberfläche von D, d.h., W, entsprechend ändert (Retardierung). Derselbe Effekt besteht bei Erzeugung eines Wärmebolus in der versorgenden Arterie: das Konvektionsintegral reagiert verspätet auf die Veränderung von C_A und damit von R. Die Größe $\Phi_o(t)$ vollzieht dementsprechend eine Schwankung um den Ruhewert RP.

Aber auch der zeitliche Mittelwert $\bar{\Phi}$ von Φ_o während der Dauer τ des Temperaturübergangs ist i.a. ungleich RP. Mit der Abkürzung $[f(t)]_{TI} = \frac{1}{\tau}\int_0^{\tau} dt\, f(t)$ für den zeitlichen Mittelwert einer beliebigen Funktion f(t) kann man das folgendermaßen ausdrücken:

$$\bar{\Phi} = [\Phi_o(t)]_{TI} = \left[\frac{W(t)}{R(t)}\right]_{TI} \neq RP\,. \qquad 2\text{-}15$$

Am Beispiel des Wärmebolus wird dies bewiesen durch das sog. "stimulus-reponse" Theorem von LASSEN und PERL (1979). Es besagt, daß Zähler und Nenner von 2-14 getrennt zeitlich gemittelt werden müssen über die Bolusdauer τ, um die Durchblutung zu erhalten:

$$RP\ (Bolus) = \frac{[W(t)]_{TI}}{[R(t)]_{TI}}\,. \qquad 2\text{-}16$$

RP(Bolus) ist der Quotient der Mittelwerte von W und R, während Φ der Mittelwert des Quotienten W/R ist. Beide sind dimensionsgleich, können aber je nach Situation numerisch sehr verschieden voneinander sein.

Analoges gilt für eine stufenförmige Änderung der Temperatur. Denn die zeitliche Ableitung einer stufenförmigen Änderung ist bolusförmig. Wenn man diese Ableitung selbst als Indikator betrachtet, so kann man Gl. 2-14 anwenden. Der zeitliche Mittelwert der Ableitungen von W und R ist in diesem Fall gleich ihren Differenzenquotienten während der Dauer τ des Temperaturübergangs. Mit der Bezeichnung $[f(t)]_o^\tau = (f(\tau)-f(0))/\tau$ für den Differenzenquotienten einer beliebigen Funktion f(t) heißt das:

$$RP\ (Stufe) = \frac{\left[\frac{d}{dt} W(t)\right]_{TI}}{\left[\frac{d}{dt} R(t)\right]_{TI}} = \frac{[W(t)]_o^\tau}{[R(t)]_o^\tau} \quad . \qquad 2\text{-}17$$

Die analog zu 2-15 gebildete Größe Φ lautet:

$$\Phi\ (Stufe) = \left[\frac{\frac{d}{dt} W(t)}{\frac{d}{dt} R(t)}\right]_{TI} . \qquad 2\text{-}18$$

Der Retardierungsfehler von Φ (= Differenz zwischen Φ und RP) verringert sich mit kleinerwerdendem Gebietsvolumen. Kleine Volumina haben aber demgegenüber den Nachteil eines geringeren geometrischen Mittelungseffekts.

Φ in der Form von Gl. 2-15 oder 2-18 ist die Durchblutungsgröße der "Bio-Heat Transfer Equation" (s. Kap. 3-1). Bei Methoden, denen diese Gleichung zugrundeliegt, muß also der Retardierungsfehler von Φ beachtet werden: Für Messungen in lokal geheizten Gebieten der Größenordnung 50µl dürfte der Retardierungsfehler von Φ irrelevant sein (Methode MÜLLER-SCHAUENBURG, 1972). Bei Beeinflussung der arteriellen Temperatur (Methode HERNANDEZ et al., 1979) hängt der Retardierungsfehler vor allem ab von der Entfernung der Stelle, an welcher die Änderung der Temperatur erfolgt, vom Registriergebiet. Er kann sehr groß sein.

3. Differentialgleichungen des Wärmetransports in biologischen Geweben

Man kann zu einem praktikablen Konzept der Bestimmung der regionalen Durchblutung gelangen, indem man die Wärmebilanz des betrachteten Gebiets unter Einschluß von Produktion, Konvektion und Diffusion der Wärme formuliert und die entstehende Gleichung mit Hilfe der in Kap. 2 gemachten Annahmen bzgl. des Konvektionsverhaltens zu einer Differentialgleichung für die "verschmierte" Wärmedichte umformt (vgl. KÖLBEL, 1982).

Die Wärmedichte am Punkt $\vec{r}'$ zu Zeit t sei $C(\vec{r}',t)$. Die "verschmierte" Wärmedichte $\bar{C}(\vec{r},t)$ am Punkt $\vec{r}$ ergibt sich durch Mittelung von $C(\vec{r}',t)$ im Bereich einer starr mit $\vec{r}$ verbundenen Umgebung $D_{\vec{r}}$ (z.B. einer Kugel mit Mittelpunkt $\vec{r}$):

$$\bar{C}(\vec{r},t) = \frac{1}{V}\int_{D_{\vec{r}}} d^3r'\, C(\vec{r}',t)\,. \qquad 3\text{-}1$$

Eine Änderung $\partial/\partial t\ \bar{C}(\vec{r},t)$ der verschmierten Wärmedichte ergibt sich aus der Summe von Diffusionsterm

$$\frac{\kappa}{V}\int_{D_{\vec{r}}} d^3r'\,\Delta_{r'}\, C(\vec{r}',t)\,, \qquad 3\text{-}2$$

Konvektionsterm

$$-\frac{1}{V}\int_{\partial D_{\vec{r}}} d\vec{a}\cdot\vec{v}(\vec{r})\,C(\vec{r},t) \qquad 3\text{-}3$$

und Quellterm

$$\frac{1}{V}\int_{D_{\vec{r}}} d^3r'\; H_o(\vec{r}',t) \qquad 3\text{-}4$$

Hierbei ist κ die Diffusionskonstante der Wärme (Temperaturleitzahl), Δ der Laplace-Operator und $H_o(\vec{r}',t)$ die Wärmeproduktionsdichte.

Die Wärmebilanz im Volumen $D_{\vec{r}}$ lautet also:

$$\frac{\partial}{\partial t}\bar{C}(\vec{r},t) = \frac{\kappa}{V}\int_{D_{\vec{r}}} d^3r'\,\Delta_{r'}\,C(\vec{r}',t) - \frac{1}{V}\int_{\partial D_{\vec{r}}} d\vec{a}\cdot\vec{v}(\vec{r})\,C(\vec{r}',t) + \frac{1}{V}\int_{D_{\vec{r}}} d^3r'\,H_o(\vec{r}',t) \qquad 3\text{-}5$$

Der Diffusionsterm 3-2 kann für zweimal stetig differenzierbares $C(\vec{r}',t)$ umgeformt werden als Anwendung des Laplace-Operators auf $\bar{C}(\vec{r},t)$ (Vertauschung von Differentiation und Integration):

$$\frac{\kappa}{V}\int_{D\vec{r}} d^3r' \triangle_{r'} C(\vec{r}',t) = \kappa \triangle_r \left[\frac{1}{V}\int_{D\vec{r}} d^3r' C(\vec{r}',t)\right] = \kappa \triangle \bar{C}(\vec{r},t). \quad 3\text{-}6$$

Mit Einführung der mittleren Wärmeproduktion

$$H(\vec{r},t) = \frac{1}{V}\int_{D\vec{r}} d^3r' H_0(\vec{r}',t) \quad 3\text{-}7$$

kann Gl. 3-5 also folgendermaßen geschrieben werden:

$$\frac{\partial}{\partial t}\bar{C}(\vec{r},t) = \kappa \triangle \bar{C}(\vec{r},t) - \frac{1}{V}\int_{\partial D\vec{r}} d\vec{a}\cdot\vec{v}(\vec{r}')C(\vec{r}',t) + H(\vec{r},t). \quad 3\text{-}8$$

In drei Spezialfällen kann bei Annahme der Proportionalität von Wärmeabstrom und Wärmeresiduum (s. Kap. 2) der Konvektionsterm durch das Produkt von Wärmeresiduum und Durchblutung ersetzt werden:

Stationärer Fall: $\bar{C}(\vec{r})$ zeitunabhängig, Einsetzen von 2-10 in 3-8:

$$0 = \kappa \triangle \bar{C}(\vec{r}) - (\bar{C}(\vec{r})/\lambda - C_A)\,RP(\vec{r}) + H(\vec{r}). \quad 3\text{-}9$$

Temperaturbolus: $\bar{C}(\vec{r},t)$ vollzieht in der Zeit von 0 bis τ einen Bolus, kehrt aber wieder zum Ausgangswert zurück. In dieser Situation wird Gl. 3-8 in der Zeit von 0 bis τ zeitlich gemittelt und Gl. 2-16 eingesetzt ($[\ ]_{TI}$ bedeutet zeitliche Mittelung wie in Gl. 2-16):

$$0 = \kappa \triangle [\bar{C}(\vec{r},t)]_{TI} - [\bar{C}(\vec{r},t)/\lambda - C_A(t)]_{TI}\,RP(\vec{r}) + [H(\vec{r},t)]_{TI}. \quad 3\text{-}10$$

Temperaturstufe: $\bar{C}(\vec{r},t)$ geht von seinem Wert zu Zeit 0 auf einen anderen Wert zur Zeit τ über. Bildung der Differenz von Gl. 3-8 zu diesen beiden Zeitpunkten und Einsetzen von Gl. 2-17 ergibt:

$$0 = \kappa \triangle [\bar{C}(\vec{r},t)]_0^{\tau} - [\bar{C}(\vec{r},t)/\lambda - C_A(t)]_0^{\tau}\,RP(\vec{r}) + [H(\vec{r},t)]_0^{\tau}. \quad 3\text{-}11$$

$[\ldots]_0^\tau$ bedeutet wie in Gl. 2-17 Bildung des Differenzenquotienten. Es handelt sich bei diesen Gleichungen um rein räumliche Differentialgleichungen. Die Zeit t ist in Gl. 3-10 und 3-11 durch Mittelung eliminiert worden.

Die Verwendbarkeit dieser Gleichungen ist an die Voraussetzungen und Implikationen des Durchblutungsbegriffes gebunden (s. Kap. 2). Diese erscheinen bei der Herleitung in Form der Bedingung der Proportionalität von Wärmeabstrom (Konvektionsterm) und Wärmeresiduum. Wenn diese Bedingung erfüllt ist, stellen die Differentialgleichungen den theoretischen Zusammenhang zwischen der regionalen Durchblutung und der regional gemittelten Wärmedichte (bzw. Temperatur) her.

3.1 Die Bio-Heat Transfer Equation (BHTE) und Alternativen - Diskussion der Methodentheorien

Man ist versucht, analog zur stationären Gleichung 3-9 den Konvektionsterm von 3-8 auch im allgemeinen zeitabhängigen Fall durch einen Clearance-Term zu ersetzen:

$$\frac{\partial}{\partial t}\bar{C}(\vec{r},t) = \kappa\,\Delta\bar{C}(\vec{r},t) - (\bar{C}(\vec{r},t)/\lambda - C_A(t))\,\Phi_0(\vec{r},t) + H(\vec{r},t). \qquad 3\text{-}12$$

Das auftretende Durchblutungsglied $\Phi_0(\vec{r},t)$ berechnet sich aus dem Vergleich mit Gl. 3-8:

$$\Phi_0(\vec{r},t) = \frac{1}{(\bar{C}(\vec{r},t)/\lambda - C_A(t))\,V}\int_{\partial D\vec{r}} d\vec{a}\cdot\vec{v}(\vec{r}')\,C(\vec{r}',t). \qquad 3\text{-}13$$

Es weist einen Retardierungsfehler gegenüber RP auf, wie bereits in Gl. 2-14 diskutiert wurde.

Wenn man annimmt, daß $\Phi_0(\vec{r},t)$ nur unwesentlich von der Zeit abhängt, kann es näherungsweise gleich seinem zeitlichen Mittelwert im Meßzeitraum gesetzt werden (s. Gl. 2-15):

$$\Phi(\vec{r}) = [\,\Phi_0(\vec{r},t)]_{TI} = \Big[\frac{\int_{\partial D\vec{r}} d\vec{a}\cdot\vec{v}(\vec{r}')C(\vec{r}',t)}{(\bar{C}(\vec{r},t)/\lambda - C_A(t))V}\Big]_{TI} \cong \Phi_0(\vec{r},t) \qquad 3\text{-}14$$

Es ergibt sich aus 3-12 die approximative Gleichung

$$\frac{\partial}{\partial t}\bar{C}(\vec{r},t) \cong \kappa\,\Delta\bar{C}(\vec{r},t) - (\bar{C}(\vec{r},t)/\lambda - C_A(t))\,\Phi(\vec{r}) + H(\vec{r},t). \qquad 3\text{-}15$$

Dies ist die BHTE, explizit für die regional gemittelte ("verschmierte") Wärme geschrieben. Dies war in der Literatur zwar nicht notiert, aber immer "gemeint" (PERL 1962, MÜLLER-SCHAUENBURG 1972, Anhang A). Außerdem wurde nirgends ein expliziter Ausdruck für die Durchblutunggröße Φ wie in Gl. 3-14 angegeben. Aus diesem Grund wurde dem Retardierungsfehler von Φ bisher auch keine Beachtung geschenkt.

Er kann nach den in Kap. 2.2 diskutierten Regeln in gewissen Grenzen minimalisiert werden. Jedoch bleibt die Durchblutungsgröße der BHTE i.a. nur eine Approximation der "Durchblutung" RP. Nur im stationären Fall ist Φ = RP, da dann Gl. 3-15 identisch ist mit Gl. 3-9. Diese stationäre BHTE ist deshalb unter den Annahmen von Kap. 2 gültig.

Für einen Temperatur- (Wärme-) Bolus bzw. für eine -Stufe stellen die zeitlich gemittelten Gleichungen 3-10 bzw. 3-11 exaktere Alternativen zur BHTE dar, allerdings mit geringerem Anwendungsspektrum. Sie gestatten nämlich keine Durchblutungsbestimmungen aus zeitlichen Verläufen, da es sich um rein räumliche Differentialgleichungen handelt. Die zeitabhängige BHTE ist daher universeller anwendbar, impliziert aber zusätzlich zu den in Kap. 2 gemachten Annahmen die Näherung 3-14.

Die Bio-Heat Transfer Equation ist in der Literatur unter verschiedenen theoretischen Aspekten kritisiert worden; unter dem Gesichtspunkt der oben angegebenen Formulierung dieser Gleichung wird jedoch ein Teil der in der Literatur geübten Kritik relativiert:

Der von WOOICK (1976) zu Recht verworfene Begriff des regionalen spezifischen Blutflusses (RBF) kommt in der BHTE garnicht vor, sondern ein Durchblutungsmaß, daß im stationären Fall exakt und sonst näherungsweise die Bedeutung der spezifischen konvektiven Gewebsclearance hat, d.h., des spezifischen Blutflusses durch den regional äquilibrierenden Gefäßtyp. Übergang zu dem von WOOICK (1976) eingeführten Durchblutungsmaß "Fluß pro Fläche" ist theoretisch nicht erforderlich und hinsichtlich der Gewebeversorgungslage weniger aussagekräftig.

Für eine Modifikation der Wärmeleitfähigkeit durch die Durchblutung, wie sie u.a. von CHEN und HOLMES (1980) vorgeschlagen wurde, sprechen experimentelle und theoretische Argumente. Jedoch bedarf diese einer

exakten Begründung und mathematischen Verbindung mit dem Clearance-effekt der Konvektion. CHEN und HOLMES (1980) benutzten zur Herleitung dieses essentiell dreidimensionalen Phänomens nur ein eindimensionales Modell. Für den von CHEN und HOLMES (1980) zusätzlich vorgeschlagenen "echten" Konvektionsterm durch direktionalen Transport der Wärme gilt das gleiche. Ein dreidimensionales Modell der Konvektion, das konsistent den an allen Gewebsorten vorhandenen Synergismus des Effektes der verschiedenen Gefäßanteile beschreibt, existiert nicht. Dennoch ist die von CHEN und HOLMES (1980) vorgeschlagene Erweiterung der BHTE ein diskussionswürdiger phänomenologischer Versuch.

WULFF (1980) bezweifelt in seinem "Diskussionspapier" über Alternativen zur BHTE die physikalische Möglichkeit der instantanen Äquilibration der Wärme. Diese ist aber - zumindesten in der Formulierung 3-15 der BHTE - nicht impliziert. Weiterhin vermißt er wie CHEN und HOLMES (1980) den vektoriellen Charakter des Clearance-Terms. Außerdem wird von ihm eine getrennte Betrachtung des extravaskulären (soliden, V_s) und des intravaskulären (flüssigen, V_f) Volumens gefordert. In der Tat wird in der BHTE die thermische Äquilibration des Blutes mit dem Gewebe einschließlich des enthaltenen Blutes angenommen, was in Gegenwart größerer Gefäße (mit unvollständigem Wärmeaustausch mit der Umgebung) eine Näherung ist. CHEN und HOLMES (1980) machen deshalb die Annahme $V_f/V_s \ll 1$.

Allein steht GRAY (1980) mit seiner kritischen Bemerkung, daß die Temperaturabhängigkeit der metabolischen Wärmebildung (Thermogenesekurve) eine Nichtlinearität in die BHTE hineinbringen würde, die bewirke, daß die Resultate nicht nur quantitativ, sondern sogar qualitativ falsch seien. Nur eine genaue Kenntnis der Temperaturabhängigkeit aller exothermen und endothermen Reaktionen im experimentell tangierten Temperaturbereich kann klären, ob diese Kritik zu Konsequenzen führen muß.

KLINGER (1974; 1978; 1980) favorisiert gegenüber einer Anwendung der BHTE eine Behandlung der exakten Wärmetransportgleichung (entsprechend der Gleichung 3-5). Die Gewinnung physiologisch bedeutsamer Resultate ist nach diesem Verfahren jedoch sehr aufwendig. In einer neuen Veröffentlichung (KLINGER, 1982) diskutiert der Autor eine Gleichung, in der der konvektive Mikrotransport der Wärme im wesentlichen eine Änderung der Wärmeleitfähigkeit und eine Nettokonvektion bewirkt. Dieses Modell weist Ähnlichkeiten mit den Vorstellungen von WODICK (1976) auf. Ein Clearance-Term im Sinne der BHTE wird in diesen Arbeiten nicht diskutiert. Freilich kann der Abtransport der Wärme als Auswaschvorgang auch in der Form der Nettokonvektion beschrieben werden.

4. Durchblutung und Wärmebildung des Hundemyokards: Bestimmung durch Messung des endogenen Temperaturprofils im stationären Zustand

RENZING (1981) bestimmte in zahlreichen Experimenten das transmyokardiale Temperaturprofil an narkotisierten Hunden und berechnete daraus die Menge der pro ml Gewebe gebildeten Wärme. Die zu dieser Berechnung benötigte Durchblutungsgröße wurde aus einer zweiten Messung am gleichen Ort gewonnen, indem der Meßort kurzzeitig gering aufgeheizt und eine Wärmeclearance registriert wurde (nach MÜLLER-SCHAUENBURG, 1972).

Wärmebildung und Durchblutung können jedoch im Prinzip mit einer Messung des Temperaturprofils erfasst werden, wenn diese nur detaillierter ist. Von dieser Möglichkeit wurde bereits von HERNANDEZ et al. (1979) und EBERHART et al. (1980) Gebrauch gemacht. Diese Autoren untersuchten die Wiedereinstellung des ursprünglichen Temperaturprofils nach Unterbrechung einer arteriellen Kaltinfusion und bestimmten aus dem raumzeitlichen Verlauf Wärmebildung und Durchblutung.

Die theoretischen Überlegungen der vorangegangenen Kapitel sprechen dafür, mit geringen Temperaturgradienten zu experimentieren, d.h., nicht lokal zu heizen. Ferner sind auch Durchblutungs- und Wärmebildungsmessungen mit Hilfe arterieller Temperaturänderungen problematisch (Retardierungseffekt). Drittens sollten, wenn möglich, stationäre oder quasistationäre Zustände des Gewebes untersucht werden. Die Forderung, daß der einzelne Temperaturmeßpunkt Mittelwert einer Umgebung von etwa 1 ml sein sollte ("Verschmierung"), ist am Herzmuskel von Hunden (mangels Gewebe), aber auch hinsichtlich der Bautechnik der Sonden kaum erfüllbar. Man muß also mit einem Inhomogenitätseffekt der äquilibrierenden Gefäße

rechnen, was systematische Abweichungen der Meßpunkte von den theoretischen Kurven bewirkt.

Eine Messung des ohne experimentelle Manipulationen sich spontan einstellenden transmyokardialen Temperaturprofils mit der für die Bestimmung der Wärmebildung und der Durchblutung benötigten Stützpunktzahl (mindestens drei intramyokardiale Meßpunkte plus Endokard- und Epikard-Temperatur) bleibt weitgehend in dem erarbeiteten theoretischen Rahmen und wurde deshalb angestrebt.

4.1 Methode

Das Verfahren ähnelt dem von BENZING (1981) zur Messung der endogenen Wärmebildung des Hundemyokards angewandten Vorgehen. Allein eine vollständigere Messung des transmuralen Temperaturprofils ermöglicht die Bestimmung des weiteren Parameters "Durchblutung" in einer Messung.

Dazu wurden andersartige Sonden benötigt (BENZING et al., 1982): Sie mußten so gebaut sein, daß mit ihnen folgende Werte gleichzeitig registriert werden konnten: 1. die epikardiale Temperatur und 2. die intramyokardialen Temperaturen.

Die Sonden sind so konstruiert, daß die epikardiale Temperatur mit einem Thermistor gemessen wird und die intramyokardialen Temperaturen relativ zur epikardialen gemessen werden, und zwar mit Cu-Konstantan Thermoelementen, deren Meßlötstelle in verschiedenen (definierten) Tiefen des Myokards liegt (s. Abb. 4-1). Der Thermistor der Sonden sitzt zusammen mit den Referenzlötstellen der Thermoelemente einer Goldplatte auf. Die Verdrahtung der Thermoelemente ist (im Hinblick

auf möglichst geringe Längs-Wärmeleitung) in Glaskapillaren eingeschmolzen. Der flachzylindrische Korpus der Sonden ist samt Epikard-Ansitzplatte in Kunststoff ausgeführt, worin die Goldplatte zentral und die Glaskapillaren peripher eingelassen sind. Vier bis sechs Thermoelemente wurden in die verschiedenen Sonden eingebaut. Die Drähte verlassen die Sonde durch ein oder zwei Kabel in der Mitte des Zylindermantels. Der Prototyp der Sonden war mit vier Nähten am Epikard annähbar, später wurden die Meßelemente mit Gewebekleber (Histoacryl^{R}) am Epikard angeklebt. Vernähung des Perikards über der Sonde ergab einen zusätzlichen Halteeffekt.

Präparation, Versuchsaufbau und -ablauf glichen im Wesentlichen dem Verfahren von BENZING (1981): Etwa 18 kg schwere Hunde wurden mit 25 mg/kg Pentobarbital narkotisiert, mit Gallamin relaxiert und beatmet. Es wurde je ein Katheter zur Entnahme von arteriellen und venösen Blutproben sowie ein Katheter zur arteriellen Blutdruckmessung eingeführt. Ein Thermistor wurde in die Aorta aszendens eingebracht. Der Thorax wurde links anterolateral eröffnet und auf dem Epikard des linken Ventrikels ein bis zwei der beschriebenen Sonden implantiert. Außerdem wurden noch zwei heizbare Thermistorsonden (vgl. MÜLLER-SCHAUENBURG und BENZING, 1977) im linksventrikulären Myokard angebracht. Das Perikard wurde vernäht und der Thorax wieder verschlossen. Während des Versuches wurde durch dosiertes Abdecken des Tieres seine zentrale Körpertemperatur möglichst konstant gehalten. Der Blutdruck, die Herzfrequenz und CO_2 in der Ausatemluft sowie ein bis zwei Temperaturen wurden fortlaufend in einem Vielkanalschreiber registriert. Ferner wurden intermittierend die arteriellen Partialdrücke von Sauerstoff (p_aO_2) und Kohlendioxid (p_aCO_2), der pH-Wert, der Hämatokrit sowie teilweise der O_2-Gehalt des arteriellen und des Koronarsinusblutes gemessen.

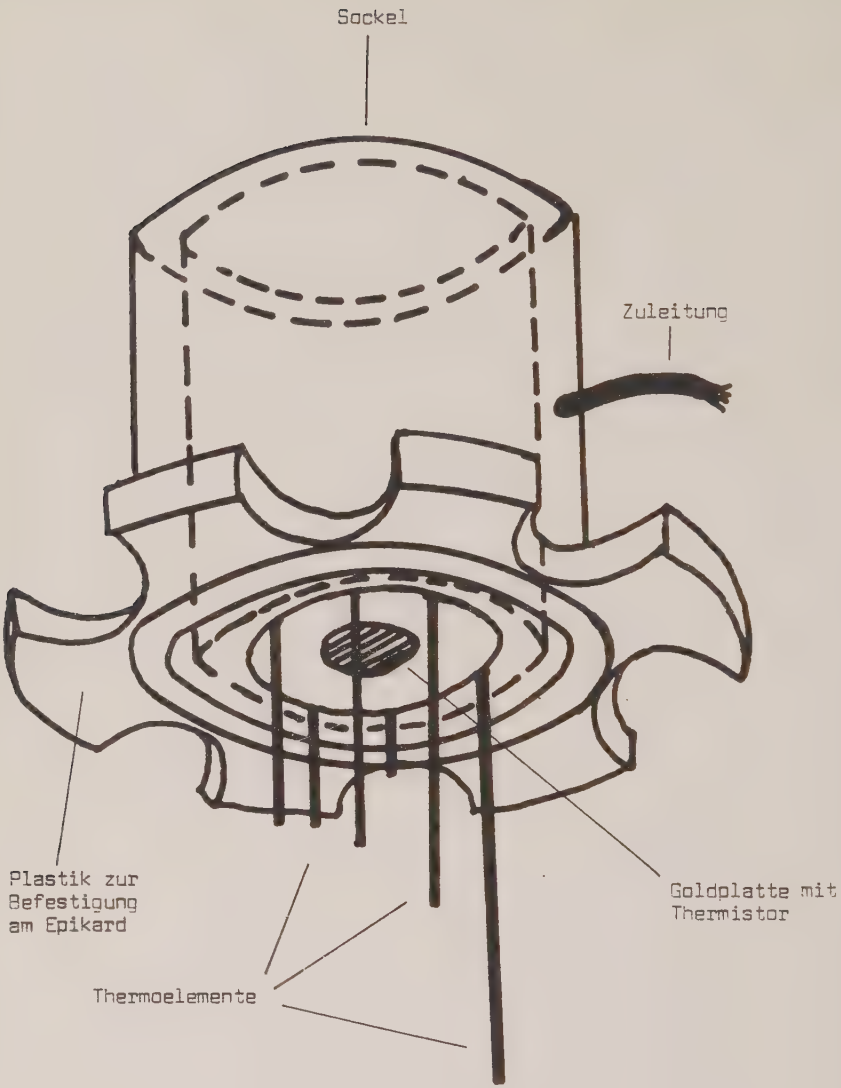

Abb. 4-1: Schematische Darstellung der Sonde, die zur Messung des transmyokardialen Temperaturprofils benutzt wurde.

Die Messung des Temperaturprofils erfolgte durch fortlaufende Registrierung der Thermoelementspannungen auf einem Vielkanalschreiber. Hierbei wurde jedes Thermoelement einzeln geschaltet und die Temperatur zeitlich jeweils über mehrere Herzzyklen gemittelt (1 - 2 sec). Die Thermistortemperaturen wurden durch Potentiometerablesung ermittelt. Diese waren zuvor in absoluten Temperaturen geeicht werden (Fehler: 0.01 - 0.02 °C). Insgesamt dauerte die Messung eines Temperaturprofils etwa 20 - 30 sec.

Der Tod der Tiere trat entweder nach Hypoxämie ein oder wurde durch KCl-Injektion induziert. Die Herzgröße und der Durchmesser des linken Ventrikels wurde intraoperativ abgeschätzt. Der linke Ventrikel wurde postmortal gewogen und seine Wanddicke gemessen.

Die Experimente ermöglichen in einem gewissen Rahmen einen Vergleich zwischen der Durchblutungsmessung mit den heizbaren Thermistorsonden ("Clearancekurven") und dem hier entwickelten Verfahren. Die mit beiden Verfahren gefundenen Wärmebildungswerte zu vergleichen, ist redundant, da sie bei Verwendung derselben Gleichungen nur eine Konsequenz der Durchblutungswerte sind.

4.1.1 Auswertungsverfahren

Die Parameter Wärmebildung und Durchblutung wurden off-line durch Vergleich des experimentellen Temperaturprofils mit dem theoretischen ermittelt. Zunächst wird das theoretische Temperaturprofil berechnet:

Es ist zweckmäßig, die Temperaturdifferenz u zwischen Gewebe und arteriellem Blut zu betrachten. Sie ergibt sich aus den Wärmedichten $\overline{C}$ und C_A:

$$u = \frac{1}{\varrho_B c_B} \left[\overline{C}(\vec{r})/\lambda - C_A \right] . \qquad 4\text{-}1$$

Schreibt man die stationäre Wärmeclearance-Gleichung 3-9 auf u um bei gleichzeitiger Einführung der Wärmeleitzahl $K = \varrho_G c_G \kappa$ und Annahme transmural konstanter Wärmebildung und Durchblutung, so ergibt sich:

$$0 = K \Delta u - \varrho_B c_B u RP + H. \qquad 4\text{-}2$$

Wenn man die Oberfläche des linken Ventrikels als durch eine Kugelschale angenähert betrachtet und sphärische Symmetrie der Temperaturverteilung annimmt, reduziert sich die Gleichung folgendermaßen:

$$0 = K \frac{\partial}{\partial r^2} (ru)/r - \varrho_B c_B u RP + H ; \quad (r>0, RP>0), \qquad 4\text{-}3$$

wobei r die Radialkoordinate sein soll (Ursprung des Koordinatensystems = Mittelpunkt des linken Ventrikels). Wärmebildung und Durchblutung werden als im Meßbereich konstant angenommen. Die Lösung der Differentialgleichung (= theoretisches Temperaturprofil) lautet:

$$u(r) = A + \frac{1}{r} \left(C_1 e^{Br} + C_2 e^{-Br} \right) . \qquad 4\text{-}4$$

A ist hierbei eine Konstante, der zweite Term ist das Produkt von 1/r mit der Summe einer steigenden und einer fallenden e-Funktion.

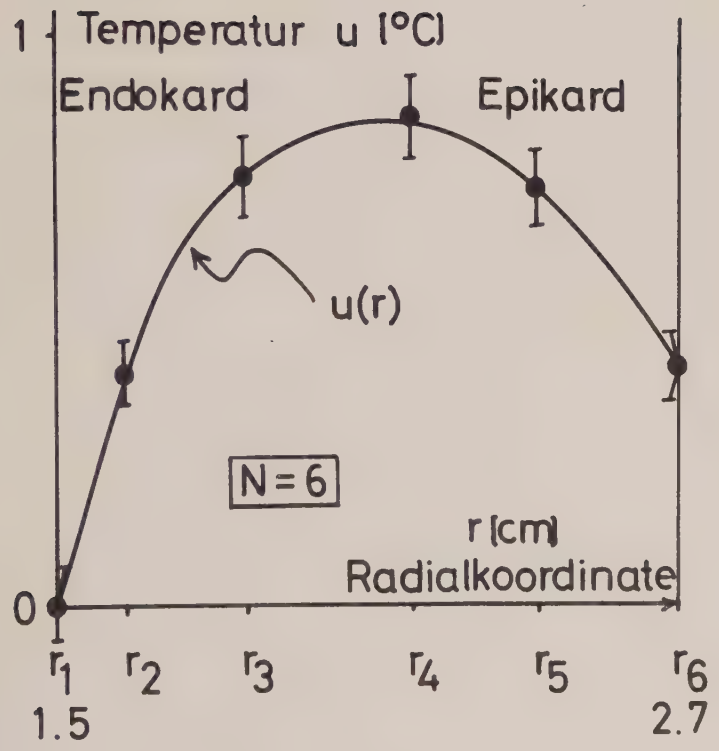

Abb. 4-2: Das transmyokardiale Temperaturprofil (typisches Beispiel).
I: Temperatur $u_{exp}(r_i)$ mit Fehler Δu_i.
u(r): Fitkurve nach Gl. 4-4.

Die Größen A und B sind im wesentlichen durch die Durchblutung RP und die Wärmebildung H festgelegt (durch Einsetzen von Gl. 4-4 in Gl. 4-3):

$$A = \frac{H}{\varrho_B c_B RP} \quad ; \quad B = \sqrt{\frac{\varrho_B c_B RP}{K}} \quad . \qquad 4\text{-}5$$

Die Umkehrformeln lauten:

$$H = A B^2 K \quad ; \quad RP = \frac{B^2 K}{\varrho_B c_B} \qquad 4\text{-}6$$

C_1 und C_2 sind von den Randbedingungen abhängige Konstanten.

Das Vorgehen bei der Auswertung besteht darin, durch Variation der Konstanten A, B, C_1 und C_2 das theoretische Temperaturprofil (Gl. 4-4) an das experimentelle anzugleichen, sodaß die Summe der Abweichungsquadrate

$$\chi^2(A, B, C_1, C_2) = \sum_{i=1}^{N} \frac{(u_{exp}(r_i) - u(A, B, C_1, C_2, r_i))^2}{(\Delta u_i)^2} \qquad 4\text{-}7$$

minimal wird (Methode von Gauß). Hierbei ist N die Zahl der Meßpunkte (einschließlich Endokard- und Epikardtemperatur), r_i ist die Koordinate des i-ten Meßpunkts, $u_{exp}(r_i)$ ist die gemessene Temperatur am i-ten Meßpunkt, Δu_i ist der angenommene Fehler dieser Temperatur (s. Abb. 4-2).

Dieses numerische Problem wurde mit Hilfe des Programms NL2SOL gelöst, das vom Institut für Datenverarbeitung der Universität Tübingen freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde.

Das Minimum von χ^2 wird in dem vierdimensionalen Raum der Parameter A, B, C_1, C_2 gesucht (4-dimensionaler Fit). Man kann alternativ C_1 und C_2 durch die Temperaturen des Endokards (Radius r_1) und des Epikards (Radius r_N) arithmetisch festlegen:

$$\text{Endokardtemp.} = \text{Aortentemp.} = u(r_1) = A + \frac{1}{r_1}\left(C_1 e^{Br_1} + C_2 e^{-Br_1}\right)$$

$$\text{Epikardtemp.} = u(r_N) = A + \frac{1}{r_N}\left(C_1 e^{Br_N} + C_2 e^{-Br_N}\right). \qquad 4\text{-}8$$

Auflösen der Formeln nach C_1 bzw. nach C_2 ergibt:

$$C_1 = \frac{1}{2 \sinh B (r_1 - r_N)} \left[(u(r_1) - A) r_1 e^{-B r_N} - (u(r_N) - A) r_N e^{-B r_1} \right], \qquad 4\text{-}9$$

$$C_2 = \frac{1}{2 \sinh B (r_1 - r_N)} \left[-(u(r_1) - A) r_1 e^{+B r_N} + (u(r_N) - A) r_N e^{+B r_1} \right].$$

Bei diesem Vorgehen müssen nur noch die Größen A und B angepaßt werden, und die Quadratsumme in Gl. 4-7 läuft nur noch von 2 bis N-1 (2-dimensionaler Fit). Man spart gegenüber dem 4-dimensionalen Fit Rechenzeit (Fitdauer: etwa 10-20 sec. gegenüber 20-100 sec. beim 4-dim. Fit), hat aber den Nachteil einer relativen Überbewertung der Aortentemperatur $u(r_1)$ und der Epikardtemperatur $u(r_N)$. Der 2-dimensionale Fit eignet sich zwar wegen der Rechengeschwindigkeit für eine on-line Auswertung, von dieser Möglichkeit wurde jedoch kein Gebrauch gemacht.

Bei den Auswertungen, die stets zunächst zweidimensional vorgenommen wurden, zeigte sich eine erhebliche Abhängigkeit der gefitteten Parameter von der angenommenen Myokardgeometrie (d.h. vom Innenradius r_1 und der Myokarddicke $r_N - r_1$ des linken Ventrikels). Es wurde hier (wie bei BENZING 1981) eine Eingrenzung des Spielraums der Koordinaten mit Hilfe des Gewichtes des linken Ventrikels bei bekannter Dichte unter der Annahme einer Kugelschalenform der Ventrikeloberfläche versucht. Diese Annahme sowie die Annahme einer einheitlichen Myokarddicke ist sehr problematisch, speziell wegen Irregularitäten des Endokards (z.B. Insertionsstellen von Papillarmuskeln). In einigen Fällen wurde eine Messung der Myokarddicke des formalinfixierten Herzens am Implantationsort der Sonden vorgenommen. Nur für bestimmte Kombinationen von Myokarddicke und Innenradius des linken Ventrikels, die in Probeläufen der Rechenprogramme festgestellt werden mußten, ergaben sich akzeptable Fitresultate.

Eine ähnlich wichtige Rolle spielen die Fehler Δu_i, die man der Temperaturmessung an der Stelle r_i zuweist. Sie bewirken eine relative Gewichtung der Meßpunkte beim Fit. Man erkennt oft schon bei der Registrierung der Thermoelementspannungen, daß ein Meßpunkt nicht in den

bogigen Verlauf des Temperaturprofils passt und bei Änderung der Durchblutungssituation eine "Starre" oder übertriebene Reaktionen verglichen mit den anderen Meßpunkten zeigt (Einfluß der Gefäßinhomogenität). Die Fehler dieser Meßpunkte werden relativ groß gewählt. Die zugeteilten Fehler liegen deshalb über dem eigentlichen Meßfehler (Epikardiale Temperatur: ca. 0.005 °C, intramyokardiale Temperaturen: ca. 0.01 °C, Endokardtemperatur: ca. 0.005 °C) und wurden im Bereich 0.01 °C bis 0.06 °C angenommen.

Besondere Überlegung erfordert die Festlegung des Fehlers Δu_1: er ist an sich gleich dem Fehler der Aortentemperatur, die mit einem Thermistor gemessen wird. Es besteht jedoch die Möglichkeit, die schon diskutierte Unkenntnis der Endokardgeometrie, d.h., des Radius r_1, als Fehler in der Temperatur am Punkt r_1 zu berücksichtigen (vgl. Abb. 4-2). Dadurch wird der de facto relativ großen Unsicherheit dieses Meßpunktes Rechnung getragen. Dies wirkt sich freilich nur im 4-dimensionalen Fit aus. Ganz auf den Punkt $u_{exp}(r_1)$ verzichten kann man jedoch nicht (entspräche $\Delta u_1 = \infty$) da man eine Einbeziehung möglichst vieler Meßpunkte braucht (mindestens 5).

Für die gefitteten Größen H und RP läßt sich auch ein Fehler angeben: Der Fehler dieser Parameter ist definiert als der Abstand vom Minimum (Fitwert), innerhalb dessen χ^2 um eine Einheit ansteigt, und zwar bei festgehaltenen übrigen Parametern. Dieser Fehler wird für die Durchblutung und die Wärmebildung in den Versuchsauswertungen angegeben (auf 5% genau, genauere Berechnung kostete zuviel Rechenzeit).

Nur durch eine große Zahl von Messungen während eines Versuches, möglichst mit Erzeugung extremer Durchblutungssituationen (Hypoxie, Pharmakonwirkung), kann die Willkür, die in der Wahl der Größen r_1, r_N, und Δu_i (i=1,...,N) enthalten ist, behoben werden.

Eine gute Kontrolle ist darin zu sehen, daß alle Messungen eines Versuches mit einem Parametersatz plausible Ergebnisse bringen müssen. Eine Ausnahme bildet eine mögliche Änderung der Herzgeometrie während des Versuchs, die aber bei den im Folgenden beschriebenen Versuchen in keinem Fall angenommen werden mußte.

Als numerische Eingangsgrößen wurden die Konstanten $_{g}c_{p}$ = 3.85 J/(ml$_{p}$ ^{o}C) (nach Documenta Geigy, 7. Aufl., 1968, S. 553-556) und K = 5.23 $\cdot$ 10^{-3} J/(cm sec ^{o}C) (nach BENZING, 1981) benutzt.

4-2 Ergebnisse der Experimente

Eine Zusammenfassung des Verlaufs und der Resultate der einzelnen Versuche gibt Tabelle 4-1. Es konnten in vier Versuchen insgesamt 165 Temperaturprofile (H- und RP- Werte) und 64 Clearancekurven (Φ-Werte) gemessen werden. Dies reicht für statistisch gesicherte Aussagen zwar nicht aus, gestattet jedoch gewisse Aussagen über die Verwendbarkeit der entwickelten Methode.

Initial betrug die regionale Durchblutung im Mittel über alle Meßstellen RP = 0.80 ± 0.33 $ml_B/(ml_G \cdot min)$ bzw. Φ = 0.74 ± 0.29 $ml_B/(ml_G \cdot min)$. Bei relativ großen Standardabweichungen widersprechen sich beide Werte nicht. Sie liegen auch innerhalb des von BENZING (1981) gefundenen Bereichs von Φ = 0.64 ± 0.26 $ml_B/(ml_G \cdot min)$ für die myokardiale Ruhedurchblutung des narkotisierten Hundes (vgl. auch die dort zitierte Literatur über Durchblutungsmessungen am Myokard).

Die regionale Wärmebildung war im Mittel zu Anfang der Versuche H = 42 ± 15 mW/ml_G. Der Wert liegt etwas höher, ist aber kompatibel mit dem Ergebnis H = 35 mW/ml_G von BENZING (1981).

Bei einem Versuch (3.7.81; Tab. 4-1) war durch O_2 - Gehaltmessungen im Blut eine Abschätzung der Herzenergetik im Verhältnis zur Sauerstoffabgabe des Blutes möglich. Diese wurde "regional" berechnet als das Produkt von regionaler Durchblutung und Differenz des O_2- Gehalts zwischen arteriellem und Koronarsinusblut. Als Ruhewert ergab sich 0.07 ± 0.02 ml $O_2/(ml_G \cdot min)$. H wurde mit einem (angenommenen) calorischen Äquivalent von 20 J/ml O_2 in einen regionalen "calorischen" Sauerstoffverbrauch des Gewebes umgerechnet und betrug 0.08 ± 0.02 ml $O_2/(ml_G \cdot min)$. Die Bilanz stimmt, jedoch sind in der Betrachtung der Sauerstoffverbrauch für die mechanische Herzarbeit und die anoxidative Energiebereitstellung nicht enthalten.

Versuchsdatum	3.7.81				14.9.81			3.12.81					22.12.81			
Hund Geschlecht Gewicht	♀ 13.5 kg				♀ 20.5 kg			♂ 19 kg					♂ 19 kg			
Gewicht des linken Ventrikels	72.8 g				128.3 g			87.1 g					83.8 g			
spezielle Datenaufnahme	pH, pO_2, pCO_2, O_2-Gehalt arteriell und im Sin.Cor.				pH, pCO_2, pO_2			C_2H_5OH-Gehalt					C_2H_5OH-Gehalt			
Größe	H	RP	Φ	Φ	H	RP	Φ	H	H	RP	RP	Φ	H	RP	Φ	Φ
Meßstelle	1	1	2	3	1	1	2	1	2	1	2	3	1	1	2	3
Initialwerte	28±6	.35±.12	.45±.02	.48±.06	43±8	.84±.19	.60±.19	34±8	40±13	.74±.21	1.28±.44	1.20*	68±11	.77±.18	.80±.09	.89±.21
Alkoholgabe i.v.: C_2H_5OH >1% im Blut	–	–	–	–	–	–	–	29±3	12±4	.88±.09	.36±.16	.96±.41	45±15	.57±.19	.84±.35	1.19±.41
O_2- Mangelatmung	83±15	1.89±.29	1.57±.31	2.56±.02*	32±14	.99±.52	1.23±.54	70±7*	22±3*	4.97±.25*	1.54±.15*	–	53±5*	1.75±.09*	–	–
Ruhe	35±9	.34±.15	.73±.11	.62±.02*	46±11	1.02±.21	.78±.17	10±1	17±3	.13±.01	.59±.11	–	–	–	–	–
Oxyfedrin	–	–	–	–	36±14	.64±.33	.98±.39	41±1	28±2	.98±.03	.96±.08	.75±.01*	53±2*	1.23±.06*	–	–
Pindolol	–	–	–	–	–	–	–	6±0*	11±1*	.02±.00*	.33±.02*	–	–	–	–	–
O_2- Mangelatmung	–	–	–	–	31±3	1.34±.21	1.12*	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Gesamtzahl der Messungen	16		6	4	39		16	33	30	33	30	16	47		12	10

Tab. 4-1: Kurzprotokolle und Zusammenfassung der Ergebnisse der Versuche. Es werden die Mittelwerte und die Standardabweichungen von H [mM/ml], RP und Φ [mlG/(mlG·min)] in den jeweiligen Versuchsphasen angegeben, bei Kennzeichnung mit *: Einzelwerte mit ihren Fehlern. Die Dosierung der Pharmaka und weitere Details siehe Text.

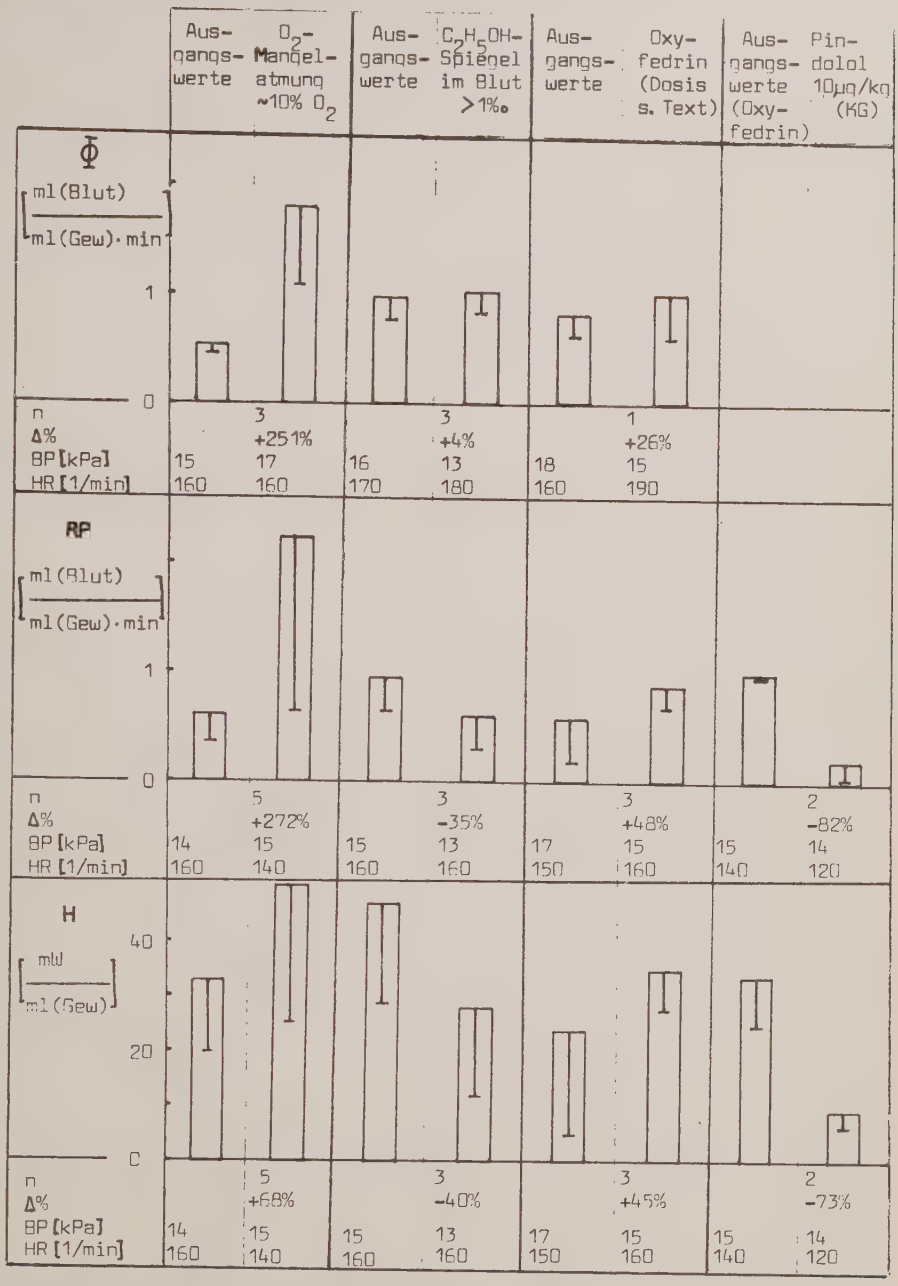

Abb. 4-3: Effekte von kurzzeitiger Sauerstoffmangelatmung und von Äthanol, Oxyfedrin und Pindolol auf die regionale Durchblutung (Φ bzw. RP) und die regionale Wärmebildung (H). n = Zahl der Meßstellen, Δ% = Änderung der Größe in Prozent des Ausgangswertes.

Die von BENZING (1981) angegebenen Meßwerte bei O_2 - Mangelatmung bzw. Gabe der Pharmaka Oxyfedrin (Koronardilatator und β-Sympathikomimetikum) und Pindolol (β-Rezeptorenblocker) für die regionale Wärmebildung und Durchblutung werden qualitativ mit der Methode der Temperaturprofilmessung reproduziert, wie Abb. 4-3 zeigt.

Die Beatmung erfolgte normalerweise mit 40% O_2 in N_2, um einen Sauerstoffmangel zu vermeiden. In den Sauerstoffmangel-Phasen wurde mit etwa 11% O_2 in N_2 beatmet. Die Durchblutung stieg in diesen Situationen bei beiden Verfahren auf das zwei bis dreifache der Ausgangswerte. Die Wärmebildung nahm etwa um die Hälfte zu, der Blutdruck stieg im Mittel leicht an.

Oxyfedrin wurde am 14.9.81 mit einer Geschwindigkeit von 7 µg/(kg·min) infundiert und am 3. und 22.12.81 in einer Dosis von 0.2 mg/kg injiziert. Oxyfedrin bewirkte in der Regel einen Blutdruckabfall bei steigender Herzfrequenz. Durchblutung und Wärmebildung stiegen um etwa die Hälfte des Ausgangswertes an, wobei der Effekt bei Φ (nur eine Meßstelle) mit 26% nicht so deutlich war (s. Abb. 4-3).

Der β - Rezeptorenblocker Pindolol, in einer Dosierung von 10 µg/kg i.v. direkt im Anschluß an die Oxyfedringabe injiziert, ergab in einem Versuch (3.12.81) an beiden Meßstellen einen ausgeprägten Rückgang von Wärmebildung und Durchblutung bei gleichzeitigem Abfall von Herzfrequenz und Blutdruck. Der von BENZING (1981) beschriebene Effekt von Pindolol ohne vorherige β - Rezeptoren - Stimulation war nicht so deutlich.

Bei Infusion von Alkohol (C_2H_5OH) mit Alkoholblutspiegeln zwischen 1.0 und 1.5 ‰ wurde bei sinkendem Blutdruck und etwa stabil bleibender Herzfrequenz ein Abfall der Wärmebildung und der Durchblutung (RP) beobachtet. Auf die Φ - Messungen hatte die Alkoholinfusion keinen nennenswerten Effekt (s. Abb. 4-3).

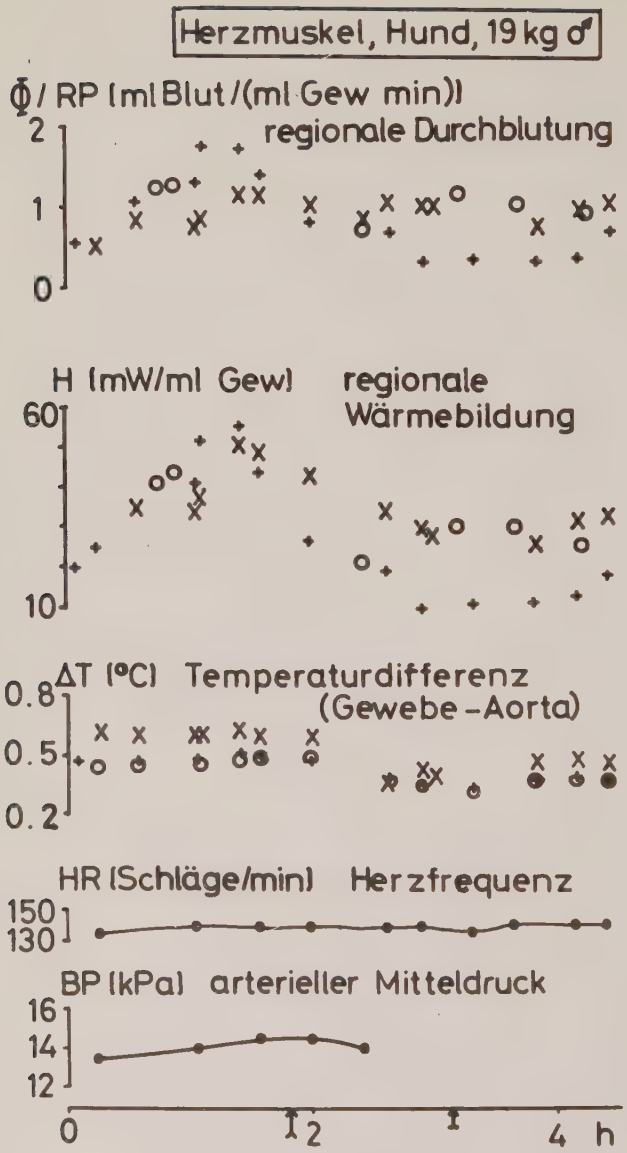

Abb. 4-4: Ergebnisse der Anfangsphase eines Einzelversuchs (3.12.81). Von ↑ bis ↑ Infusion von 35 ml Äthanol (95%-ig) in 750 ml physiolog. NaCl.
Symbol o: heizbare Thermistorsonde (Φ-Werte)
Symbole + und x : Temperaturprofilmessungen (RP-Werte).

Als Beispiel für einen typischen Verlauf wird in Abb. 4-4 die Anfangsphase eines Einzelversuchs gezeigt. Nach einem initialen (postoperativen) Anstieg von Wärmebildung und Durchblutung (vgl. BENZING,1981) stabilisierten sich beide Größen, um dann bei der anschließenden C_2H_5OH-Infusion leicht abzufallen. RP und H haben einen stetigen und an beiden Meßstellen ähnlichen Verlauf. Diese Reproduzierbarkeit war durch entsprechend stabile Temperaturfelder bedingt. Die Φ-Werte liegen im Bereich der RP-Werte, verändern sich jedoch unter Alkoholeinfluß nur uncharakteristisch. Die unterschiedliche Wärmeclearance der verschiedenen Meßstellen kann auf regionale Unterschiede der Durchblutung zurückgeführt werden (vgl. BENZING, 1981 und TEN VELDEN et al, 1982) und muß nicht methodisch bedingt sein.

Als Charakteristikum der Methode ist zu erwähnen, daß schnelle Reaktionen der Durchblutung und der Wärmebildung registriert werden können. Abb. 4-5 zeigt eine Reaktion auf plötzliche hypoxämische Hypoxie (O_2-Mangelatmung). Es wurden 1 bis 3 Messungen pro Minute ausgeführt. Die Durchblutung und die Wärmebildung stiegen prompt nach Hypoxiebeginn an, wobei Blutdruck und Herzfrequenz (in diesem Versuch) stark abfielen. Das Ende des Hypoxiestresses bewirkte die Rückkehr von Wärmebildung und Durchblutung etwa zu den Ausgangswerten mit einer Nachschwankung, wobei sich der Blutdruck allmählich wieder aufbaute.

Messungen während der Übergänge haben allerdings nur semiquantitativen Charakter, da das Auswertungsverfahren an sich nur für stationäre Zustände entwickelt wurde, die länger als 30 sec anhalten. In Plateaus bzw. Maxima und Minima von Reaktionen können die Werte als quantitativ betrachtet werden.

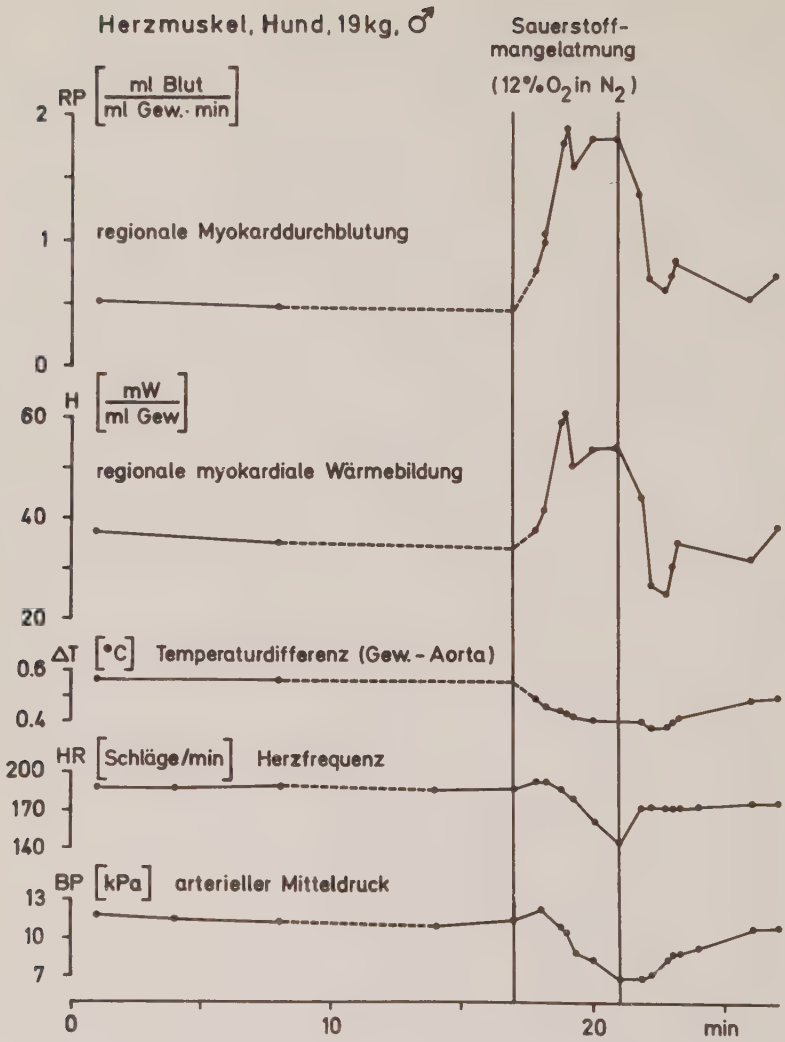

Abb. 4-5: Resultate eines Einzelversuches (22.12.81) bei plötzlicher hypoxämischer Hypoxie (Sauerstoffmangelatmung).

4.3 Diskussion der experimentell angewandten Wärmeclearancemethode

Einen qualitativen methodischen Vergleich des entwickelten Verfahrens mit den Wärmeclearancemethoden von BENZING (1981) und MÜLLER-SCHAUENBURG (1972) bzw. HERNANDEZ et al. (1979) und SHITZER et al. (1979) zeigt Tab. 4-2. Das hier entwickelte Verfahren ermöglicht beliebig wiederholbare, schnelle (ca. 20s) Bestimmungen der regionalen Wärmebildung und Durchblutung in einer Messung.

Das Meßvolumen ist verglichen mit den beiden anderen Verfahren relativ groß. Durch die Art der Auswertung fällt der Einfluß von Gefäßinhomogenitäten und damit die Abhängigkeit von der zufällig gewählten Implantationsstelle weniger ins Gewicht.

Die raumzeitlichen Gradienten sind bei der hier verwendeten Methode relativ gering bzw. Null, was aus theoretischen Gründen zu bevorzugen ist.

In der Sensitivitätsanalyse von SHITZER et al. (1979) und EBERHART et al. (1980) wurde generell eine extrem hohe Sensitivität der Durchblutungsmessung auf Meßfehler der Temperatur betont, speziell aber im stationären Zustand. Diese Autoren versuchten jedoch, jedem intramyokardialen Stützpunkt eine eigene Durchblutung zuzuordnen, was schon aus Gründen des thermischen Auflösungsvermögens problematisch zu sein scheint (s. Kap. 2). Bei Verzicht auf die schichtweise Durchblutungsanalyse des Myokards und Annahme einer transmyokardial homogenen Durchblutung zeigen eigene Berechnungen der Sensitivität (mit den Methoden von SHITZER et al., 1979), daß für eine fest vorgegebene Wärmebildungsrate höhere Durchblutungen eine größere Sensitivität auf Meßfehler in der Temperatur haben, d.h., schlechter meßbar sind, als niedrigere. Eine Erhöhung der Zahl N-2 der intramyokardialen Stützpunkte läßt den Einfluß des individuellen Stützpunktes zurückgehen.

	BENZING(1980) MÜLLER-SCHAUENBURG(1972)	HERNANDEZ et al. (1979) SHITZER et al. (1979)	DIESE ARBEIT
Methode	selbstgeheizte Thermistorsonden + stationäres Temperaturprofil	zeitabhängiges Temperaturprofil (Kaltinfusion)	stationäres Temperatur-profil
Bestimmung von Durchblutung und Wärmebildung in einer Messung	nein	ja	ja
Dauer der Messung	Fluß-abhängig ca. 30 sec	Fluß-abhängig ca. 30 sec	ca. 20 sec
Meßzyklus	ca. 5 min	ca. 15 min	ca. 20 sec
Kontrollvolumen	ca. 100 µl	ca. 100 µl	ca. 1ml
räuml. Temperaturgradient	ca. 10°C/cm	ca. 1°C/cm	ca. 1°C/cm
zeitl. Temperaturgradient	ca. 1°C/min	ca. 1°C/min	ca. 0°C/min
Sensitivität der Durchblutung bzgl. Temperaturmeßfehler			
bei niedriger Durchblutung	höher	höher	geringer
bei hoher Durchblutung	geringer	geringer	höher
Einfluß von Gegenstromaus-tausch (diffusional shunting)			
auf die Durchblutungsmessung	nein	ja	ja
auf die Wärmebildungsmessung	ja	ja	ja
Einfluß der Thermistorheizung			
auf die Durchblutungsmessung	nein	ja	ja
auf die Wärmebildungsmessung	minimal	ja	ja

Tab. 4-2: Methodenvergleich von Wärmeclearanceverfahren, die zur Bestimmung von regionaler Wärmebildung und Durchblutung am Hundemyokard angewandt werden

Das Problem des Gegenstromaustauschs ("diffusional shunting", vgl. BASSINGTWAIGHTE et al.,1983) wird nur bei der Methode der Durchblutungsmessung nach MÜLLER-SCHAUENBURG (1972) vermieden. Hinsichtlich der Wärmebildungmessung stellt es sich bei allen drei Verfahren.

Die Durchblutungsmessung wird nur in dem Verfahren von MÜLLER-SCHAUENBURG 1972 nicht durch die Aufwärmung des Gewebes durch Thermistoren gestört. Die Wärmebildungsmessung ist durch die Wärmeabgabe der Thermistoren bei allen drei Methoden beeinträchtigt. Bei den in dieser Arbeit verwendeten Sonden wird nur der epikardiale Temperaturmeßpunkt durch Thermistoraufwärmung verfälscht. Dieser prinzipielle Nachteil der Temperaturmessung mit Thermistoren kann durch die Auswertung nicht eliminiert werden, wirkt sich aber - verglichen mit den anderen systematischen Fehlern - nur wenig auf die Qualität der Messung von Wärmebildung und Durchblutung aus (vgl. BENZING, 1981).

Ein Methodenvergleich durch Korrelation mit Referenzverfahren steht (nach dem Widerruf von EBERHART et al., 1980) für alle drei diskutierten Verfahren zur thermischen Messung der regionalen Durchblutung am Hundemyokard noch aus.

5. Zusammenfassung

Das "bio-heat transfer" Modell des Zusammenhangs zwischen Temperatur und Durchblutung des Gewebes wird in dieser Arbeit neu formuliert in einer Weise, die die Berücksichtigung der folgenden Gesichtspunkte ermöglicht:

1. Probleme bei der Definition der Durchblutung und der Wärmeclearance und der Bestimmung ihres Zusammenhanges für beliebige Gewebskompartimente: Die Durchblutung wird - in Analogie zu den üblichen Ausdrücken der Kinetik radioaktiver Tracer - als Quotient von konvektivem Wärmeabstrom und Wärmeresiduum in einem Kontrollvolumen definiert. Die Wärmeclearance unterscheidet sich hiervon nur durch den Verteilungsquotienten λ zwischen Gewebe und Blut. Es werden Situationen analysiert, in denen die Durchblutung im definierten Sinne eine gute Approximation des nutritiven spezifischen Blutflusses ist.

2. "Thermische Signifikanz" nichtkapillärer Gefäße:
Die Tatsache, daß auch "größere Gefäße" Wärme mit dem Gewebe austauschen, legt Minimalvolumina des Gewebes fest, innerhalb deren die konvektive Wärmeclearance und damit auch die thermisch bestimmte Durchblutung betrachtet werden muß. Die Proportionalität von Wärmeabstrom und Wärmeresiduum stellt sich als das wesentliche Kriterium für die Anwendbarkeit des Durchblutungsbegriffes heraus. Bei Gültigkeit des Kriteriums vereinfacht sich die allgemeine Wärmebilanzgleichung in elementarer Weise zur "bio-heat transfer" Gleichung. Erfüllung des Kriteriums bedeutet neben der Homogenität der Gewebsdurchblutung vor allem, daß die makroskopischen Temperaturgradienten (im cm - Maßstab) nicht zu groß sind, da sonst die thermischen Interaktionen der Venen mit dem umgebenden Gewebe nicht vernachlässigt werden können.

3. Zeitabhängige Probleme:

Da Wärmeabstrom und Wärmeresiduum bei plötzlichen Änderungen der Temperatur des arteriellen Blutes bzw. des Gewebes nicht instantan, sondern mit einer gewissen Retardierung aufeinander reagieren, stellt ihr Quotient nur im stationären Zustand die "Durchblutung" dar und bei zeitlichen Änderungen lediglich eine Approximation hiervon.

Als Konsequenz ergibt sich, daß das "bio-heat transfer" Modell nur bei "möglichst kleinen" Temperaturgradienten in Raum und Zeit anwendbar ist. Bei der Minimalisierung der Gradienten müssen Sensitivitätsargumente beachtet werden. Es erscheint natürlich, als Kompromiß entweder den räumlichen oder den zeitlichen Gradienten klein zu halten. Dies entspricht zwei verschiedenen Möglichkeiten der Durchblutungsmessung:

1. Der Bestimmung der Durchblutung aus Zeitverläufen ("Clearancekurven"), die durch arterielle Warm-/Kalt-Infusionen oder Heizung des Gesamtorgans erzeugt werden mit entsprechenden kleinen räumlichen Temperaturgradienten.
2. Der Bestimmung der Durchblutung aus räumlichen Temperaturprofilen im stationären Zustand (zeitliche Gradienten gleich Null). Die Wärmeerzeugung kann hierbei auch durch Warm-/Kalt-Infusionen, durch systemisches Heizen (mit z.B. Mikrowellen), oder durch den Metabolismus selbst erfolgen. Von dieser letzteren Möglichkeit wurde im experimentellen Teil dieser Arbeit Gebrauch gemacht.

Ziel der Experimente war die Erprobung des theoretisch entwickelten thermischen Verfahrens zur Messung der regionalen Durchblutung und der regionalen Wärmebildung am Myokard von narkotisierten Hunden.

Die myokardialen Temperaturen wurden mit Thermoelementen in verschiedenen Tiefen relativ zur epikardialen Temperatur gemessen, die ihrerseits, wie die Aortentemperatur (=endokardiale Temperatur), mit Thermistoren ermittelt wurde. Insgesamt ergaben die Messungen ein vollständiges transmyokardiales Temperaturprofil.

Durch Vergleich des experimentellen Temperaturprofils mit dem theoretischen konnte mit Hilfe der Methode der kleinsten Abweichungsquadrate die regionale Durchblutung und die Wärmebildung des Herzmuskels berechnet werden.

Das Verfahren wurde an vier Pentobarbital-narkotisierten Hunden angewandt. Neben dem Zustand der Normoxie und der hypoxämischen Hypoxie wurden die Effekte der Pharmaka Oxyfedrin und Pindolol auf die regionale Durchblutung bzw. Wärmebildung untersucht.

Mit der neuen Methode wurde das von BENZING (1981) gefundene Verhalten von beiden Meßgrößen in den genannten experimentellen Situationen reproduziert.

Die transmyokardialen Temperaturprofile lassen sich relativ schnell messen (in ca. 20 sec). Noch raschere Änderungen der Durchblutung , wie z.B. der scharfe Anstieg bei plötzlicher Hypoxämie, können semiquantitativ erfasst werden. Die regionale Wärmebildung ergibt sich aus derselben Messung.

Diesen Vorteilen stehen als Nachteile ein relativ kompliziertes Auswerteverfahren und eine mechanische Störanfälligkeit der Sonden gegenüber. Die Meßempfindlichkeit der Methode ist unter den Bedingungen eines hohen Blutflusses relativ schlecht (wegen des entsprechenden flachen Temperaturprofils). Sie eignet sich deshalb vorwiegend für die Messung mittlerer und niedriger Flüsse.

Literaturverzeichnis

APFEL, H.
Ein Computer-gesteuertes Verfahren zur quantitativen Bestimmung der regionalen Gehirndurchblutung narkotisierter und wacher, frei beweglicher Versuchstiere mittels Wärmeclearance.
Inaug.-Diss., Tübingen (1980)

BASSINGTHWAIGHTE, J.B., YIPSINTOI, T., KNOPP, T.J.
Diffusional arteriovenous shunting in the heart.
Amer. J. Physiol. (1983), (in press)

BENZING, H.
Messung von regionaler Durchblutung und regionaler Wärmebildung im Myokard mit der Wärmeclearance. Theoretische Grundlagen und Anwendung des Verfahrens am narkotisierten Hund.
Habilitationsschrift, Tübingen (1981)

BENZING, H., KÖLBEL, G., MÜLLER-SCHAUENBURG, W.
The use of the transmyocardial temperature field for the calculation of regional perfusion and regional heat production.
Pflügers Arch., Abstracts of the 57th meeting Sept. 28 - Oct. 1, Giessen, Suppl. to Vol. 394, R64 (1982)

BENZING, H., MÜLLER-SCHAUENBURG, W., BÜHLER, M.
Bestimmung von regionaler Wärmebildung und Durchblutung im Myokard narkotisierter Hunde.
Biomed. Technik Bd. 21, Ergänzungsband Juni 1976, S. 229-230

BETZ, E., INGVAR, D.H., LASSEN, N.A., SCHMAHL, F.W.
Regional blood flow in the cerebral cortex, measured simultaneously by heat and inert gas clearance.
Acta physiol. Scand. 67, 1-9 (1966)

BOWMAN, H.F.
The bio-heat transfer equation and discrimination of thermally significant vessels.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 335, 155-361 (1980)

CHEN, M., HOLMES, K.R.
Microvascular contributions in tissue heat transfer.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 335, 137-150 (1980)

EBERHART, R.C., SHITZER, A., HERNANDEZ, E.J.
Thermal dilution methods: estimation of tissue blood flow and metabolism.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 335, 107-132 (1980)

GIBBS, F.A.
A thermoelectric blood flow recorder in the form of a needle.
Proc. Soc. exp. Biol. 31, 141-146 (1933)

GRAY, B.F.
Letter to the editor: heat generation in tissue
Bull. of math. Biol. 42, 273-274 (1980)

GRAYSON, J.
Internal calotimetry in the determination of thermal conductivity and blood flow.
J. Physiol (Lond.) 118, 54-72 (1952)

HENSEL, H.
Fortlaufende Wärmeleitfähigkeits- und Durchblutungsmessungen im Gewebe mit einer Differential-Calorimetersonde.
Ber. ges. Physiol. 162, 360 (1953/54)

HERNANDEZ, E.J., HOFFMANN, J.K., FABIAN, M., SIEGEL, J.H., EBERHART, R.C.
Termal quantification of regional myokardial perfusion and heat generation.
Amer. J. Physiol. 236, H345-H355 (1979)

KLINGER, H.G.
Heat transfer in perfused biological tissue-I:general theory.
Bull. Math. Biol. 36, 403-415 (1974)

KLINGER, H.G.
Heat transfer in perfused biological tissue-II: The "macroscopic" temperature distribution in tissue.
Bull. Math. Biol. 40, 183-199 (1978)

KLINGER, H.G.
The description of heat transfer in biological tissue.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 335, 133-136 (1980)

KLINGER, H.G.
Heat clearance in a perfused porous medium. Conclusions with respect to bio-heat transfer.
Int. J. Microcirc. Clinc. Exp. 1, Nr. 3, 212 (1982)

KÖLBEL, G.
Derivation of the stationary "bio-heat transfer equation" by means of an explicit definition and clarification of the regional perfusion term.
Int. J. Microcirc. Clinc. Exp. 1, Nr. 3, 213 (1982)

LASSEN, N.A.
Regional cerebral blood flow
Neurology 13, 719 (1963)

LASSEN, N.A., PERL, W.
Tracer kinetik methods in medical physiology
Raven Press New York (1979)

MÜLLER-SCHAUENBURG, W.
Über einen Ansatz zur Trennung von Wärmeleitung und Wärmeabtransport durch das Blut - ein neues Verfahren zu quantitativen Messung der lokalen Gewebsdurchblutung.
Inaug.-Diss. Tübingen 1972

MÜLLER-SCHAUENBURG, W., APFEL, H., BENZING, H., BETZ, E.
Quantitative measurement of local blood flow with heat clearance.
Basic Re. Cardiol. 70, 547-567 (1975)

MÜLLER-SCHAUENBURG, W., BENZING, H.
The application of a heat transport model for the assessment of regional metabolic heat production in dog myocardium.
In: Applications of calorimetry in life sciences, Walter de Gruyter, Berlin, New-York 1977, pp. 49-56

PENNES, H.H.
Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm.
J. appl. Physiol. 1, 93-122 (1948)

PERL, W.
An extension of the diffusion equation to include clearance by capillary blood flow.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 108, 92-105 (1963)

PERL, W.
Heat and matter distribution in body tissues and the determination of tissue blood flow by local clearance methods.
J.theoret. Biol. 2, 201-235 (1962)

PERL, W., CHINARD, F.P.
A convection-diffusion model of indicator transport through an organ.
Circulat. Res. 22, 273-298 (1968)

PERL, W., HIRSCH, R.L.
Local blood flow in kidney tissue by heat clearance measurement.
J.theoret. Biol. 10, 251-280 (1966)

SCHAPER, W.
The pathophysiology of myocardial perfusion.
Elsevier/North-Holland Biomedical Press Amsterdam (1979)

SHITZER, A., EBERHART, R.C., EISENFELD, J.
Estimation of tissue blood perfusion rate from diffusible indicator measurements: a sensitivity analysis.
ASME 79-WA/HT-73 (1979)

STEINHAUSEN, M., TILLMANNS, H., THEDERAN, H.
Microcirculation of the epimyocardial layer of the heart.
Pflügers Arch. 378, 9-14 (1978)

TEN VELDEN, G.H.M., ELZINGA, G., WESTERHOF, N.
Left ventricular energetics: Heat loss and temperature distribution of canine myocardium.
Circulat. Res. 50, 63-73 (1982)

WODICK, R.
Möglichkeiten und Grenzen der Bestimmung der Blutversorgung mit Hilfe der lokalen Wasserstoffclearance.
Mainz: Akademie der Wissenschaften und der Literatur (1976)

WULFF, W.
Discussion paper: alternatives to the bio-heat transfer equation.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 335, 151-154 (1980)

Herrn Prof. Dr. BETZ möchte ich für die Überlassung des Themas und für das Interesse an dem Fortgang der Arbeit, Herrn Priv. Doz. Dr. BENZING für die zahllosen Anregungen und die unermüdliche Hilfe bei der praktischen Ausführung und Herrn Priv. Doz. Dr. Dr. MÜLLER-SCHAUENBURG für sehr wichtige theoretische Hinweise und Korrekturen dieser Arbeit meinen Dank aussprechen. Herrn Dr. APFEL sowie dem Institut für Datenverarbeitung der Universität danke ich für Kooperativität bei der Ausführung der numerischen Rechnungen.

Lebenslauf

Am 12. 5. 1953 wurde ich, Gerhard Kölbel, als Sohn von Dr. Dr. Gerhard Kölbel und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Bender, in Bad Kreuznach geboren.

Die Grundschule besuchte ich in Bad Kreuznach, der Besuch eines altsprachlichen Gymnasiums erfolgte in Kaiserslautern. Hier legte ich im Jahr 1971 das Abitur ab.

Vom Sommersemester 1971 an nahm ich das Studium der Physik auf und studierte in den Städten Kaiserslautern, Tübingen und Bonn. Dieses Studium beendete ich 1978 mit der Diplomprüfung und einer Arbeit auf dem Gebiet der theoretischen Elementarteilchenphysik.

Seit dem Wintersemester 1977/78 studierte ich im Zweitstudium Humanmedizin, und zwar zunächst in Ulm und später in Tübingen. Das Medizinstudium schloß ich mit dem Staatsexamen ab am 19. 10. 1983.

Seit dem 29. 5. 1978 bin ich verheiratet mit Beatrix Rippmann-Kölbel, geb. Rippmann.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45